

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

Tesis Doctoral

RESULTADOS DE DIFERENTES TRATAMIENTOS LOCALES EN LA SINOVITIS CRÓNICA HEMOFÍLICA DE RODILLA

Codirectores:

Prof. F. Gómez-Castresana
Prof. M. Magallón Martínez

Enrique Galindo Andújar

Madrid, 1996



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

FACULTAD DE MEDICINA
CIUDAD UNIVERSITARIA
28040 MADRID

D. JOSE LUIS BALIBREA CANTERO, CATEDRÁTICO NUMERARIO DE LA
FACULTAD DE MEDICINA Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada "Resultados de diferentes tratamientos locales en la sinovitis crónica hemofílica de rodilla", realizada por D. Enrique Galindo Andújar, y dirigida por el Prof. F. Gómez-Castresana y el Prof. M. Magallón Martínez, es apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, firma en Madrid, a uno de septiembre de mil novecientos noventa y cuatro.

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO
DE CIRUGÍA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

FACULTAD DE MEDICINA
CIUDAD UNIVERSITARIA
28040 MADRID

PROFESOR F. GOMEZ-CASTRESANA, PROFESOR TITULAR NUMERARIO DE
PATOLOGÍA Y CLÍNICA QUIRÚRGICA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE
MADRID Y PROFESOR M. MAGALLÓN MARTÍNEZ, PROFESOR ASOCIADO DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.

CERTIFICAN:

Que la TESIS DOCTORAL titulada "Resultados de diferentes tratamientos locales
en la sinovitis crónica hemofílica de rodilla", presentada por D. ENRIQUE GALINDO
ANDÚJAR, ha sido realizada bajo nuestra dirección.

Y para que conste, firmamos el presente Certificado en Madrid, a uno de septiembre
de mil novecientos noventa y cuatro.

Prof. F. Gómez-Castresana

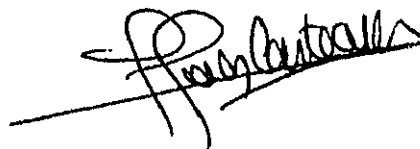
Prof. M. Magallón Martínez

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Tesis finalizada y preparada para ser defendida

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

Fdo.: _____
(fecha y firma)

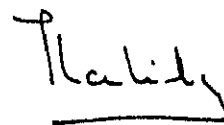
D.N.I.: 16.218.442

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral titulada "Resultados de tratamientos locales en sinovitis hemofílica", realizada por D. Enrique Galindo Andújar, bajo la dirección del Prof. F. Gómez-Castresana Bachiller, ha sido considerada por el Consejo del Departamento apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Fecha reunión
Consejo Departamento
1 de Julio de 1996

El Director del Departamento



Fdo.: Prof. J.L. Balibrea
(fecha y firma)

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor F. Gómez-Castresana por su dedicación en la dirección de esta Tesis Doctoral.

Al Profesor M. Magallón Martínez por su importante colaboración en la realización de este trabajo.

Al Dr. E.C. Rodríguez Merchán, del Hospital de Traumatología La Paz de Madrid, por su cooperación en el tratamiento cotidiano de los problemas ortopédicos de los pacientes hemofílicos incluidos en este estudio.

Al Dr. J. Martín Villar, exjefe del Servicio de Hematología y de la Unidad de Hemofilia del Hospital La Paz de Madrid (jubilado), por su desinteresada colaboración en lo relacionado con los enfermos hemofílicos.

Al Dr. R. Ballesteros Masó por la realización del análisis estadístico de los resultados.

DEDICATORIA

*Al Dr. Martín Villar que ha dedicado
su vida a los demás,
y nos contagió su entusiasmo.*

SUMARIO

1. JUSTIFICACIÓN	19
2. OBJETIVOS	21
3. INTRODUCCIÓN	23
3.A. Conceptos generales sobre la hemofilia	23
3.A.a. Diagnóstico genético	23
3.A.a.1. Base molecular de la hemofilia	23
3.A.a.2. Diagnóstico prenatal de la hemofilia	24
3.A.a.3. Métodos de detección de portadores	24
3.A.b. Cuadro clínico de la enfermedad	25
3.A.c. Composición de los factores deficitarios	27
3.A.c.1. Factor VIII	27
3.A.c.2. Factor IX	28
3.A.d. Diagnóstico de la hemofilia	28
3.B. Tratamiento de la hemofilia	29
3.B.a. Terapia específica: a demanda, continuada.	29
3.B.b. Complicaciones de los tratamientos	32
3.B.b.1. Inhibidores (su tratamiento)	32
3.B.b.2. Hepatitis vírica (vacunación y tratamiento)	33
3.B.b.3. Infección por VIH y SIDA: epidemiología, diagnóstico y tratamiento.	35
3.B.b.4. Diagnóstico y tratamiento de la infección en adultos hemofílicos	39
3.B.b.5. Hemolisis inmune	44

3.C. Sinovitis y artropatía hemofílica de rodilla	44
3.C.a. Recuerdo histórico	44
3.C.b. Etiopatogenia	44
3.C.c. Hallazgos anatómo-patológicos	47
3.C.d. Manifestaciones clínicas	52
3.C.e. Diagnóstico por imagen	54
3.C.e.1. Ecografía	55
3.C.e.2. Radiología convencional	56
3.C.e.3. Tomografía axial computadorizada	57
3.C.e.4. Resonancia Magnética Nuclear	58
3.C.f. Clasificaciones de la artropatía	59
3.C.g. Tratamiento de la sinovitis crónica	61
3.C.g.1. Tratamiento conservador	61
3.C.g.2. Sinoviortesis con isótopos radiactivos	65
3.C.g.3. Sinovectomía quirúrgica	67
1. A cielo abierto	67
2. Artroscópica	69
3.C.h. Artropatía crónica avanzada. Tratamiento.	70
4. MATERIAL Y METODO	75
4.A. Material	75
4.A.a. Sinovectomía quirúrgica a cielo abierto	75
4.A.b. Sinoviortesis con oro radiactivo (Au-198)	76
4.A.c. Sinovectomía quirúrgica artroscópica	77
4.B. Método	79
4.B.a. Parámetros evaluados	79
4.B.b. Análisis estadístico	81

5. RESULTADOS	85
6. DISCUSION	89
6.A. Grupo de tratamiento isotópico	89
6.B. Grupo de tratamiento quirúrgico (Sinovectomía a cielo abierto)	90
6.C. Grupo de Sinovectomía artroscópica	90
7. CONCLUSIONES	93
8. RESUMEN	95
9. BIBLIOGRAFÍA	97

1. JUSTIFICACIÓN

Las hemofilias se definen como trastornos de la coagulación sanguínea, son hereditarias, están ligadas al cromosoma X y se deben a la deficiencia de los factores de la coagulación VIII y IX. La hemofilia A es causada por una anomalía del factor VIII, afectando a uno de cada diez mil varones^(10,33,84,94,118,127,148,169,174-176,179,201,207,208,212,263,271), aproximadamente. En España existen cerca de 2.000 hemofílicos, según datos proporcionados por la Asociación Española de Hemofilia⁽⁹⁾; la mayoría de estos pacientes viven próximos a las grandes capitales de provincia, en las que se han creado las principales Unidades de Hemofilia de nuestro país; los últimos quince años han mostrado ser de gran interés en el tratamiento multidisciplinario de estos enfermos en todo el mundo^(75,98).

La Unidad de Hemofilia del Hospital La Paz (Madrid), en la que se ha llevado a cabo este trabajo, se caracteriza por su alto nivel científico, comparable al existente en los países más desarrollados⁽⁹⁾.

El tratamiento básico de estos pacientes, cimentado en la sustitución adecuada del factor deficitario, es muy costoso, ya que no sólo incluye la compra de los concentrados de factor, sino también el coste del personal sanitario implicado (hematólogos, enfermeras, psicólogos, cirujanos ortopédicos, etc.). Las hemofilias son enfermedades sistémicas que producen hemorragias intra-musculares e intra-articulares (hemartros). La rodilla es la zona anatómica más afectada por esta enfermedad; las repetidas hemartrosis terminarán por producir una sinovitis, con tendencia a cronificarse. El adecuado tratamiento de este problema podría evitar la posterior aparición de la temida artropatía hemofílica⁽²⁾. En los últimos años, la aparición de hemofílicos positivos al VIH, y de otros que padecen SIDA, ha complicado la realización de los procedimientos destructores de la sinovial, llevados a cabo previamente.

Por todas las razones expuestas, se ha considerado de interés investigar los resultados de los diferentes tratamientos realizados para frenar la sinovitis crónica hemofílica de rodilla. Para tal fin, se han valorado de forma retrospectiva -en un plazo de quince años- un grupo de hemofílicos aquejados de sinovitis crónica hemofílica de rodilla, dividiéndoles en tres grupos: sinoviortesis con oro radiactivo, sinovectomía isotópica y sinovectomía quirúrgica. La Tabla 1 resume los aspectos más importantes de esta justificación.

TABLA 1

RAZONES QUE HAN LLEVADO A LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS DOCTORAL

1. Existen 2.000 pacientes hemofílicos en nuestro país.
 2. Provocan un considerable coste económico.
 3. Siendo una enfermedad poliarticular, la rodilla es la que con más frecuencia se ve afectada.
 4. La sinovitis crónica de rodilla es la causa fundamental del deterioro articular.
 5. Existen dos procedimientos destructores de la sinovial:
 - La sinoviortesis isotópica.
 - La sinovectomía quirúrgica:
 - Abierta.
 - Artroscópica.
 6. Investigar los resultados de tales tratamientos.
 7. La aparición del SIDA provocó un replanteamiento en la práctica de tales métodos terapéuticos.
-

2. OBJETIVOS

1. Analizar los efectos de la sinovectomía quirúrgica (a cielo abierto y artroscópica) sobre la sinovitis crónica a nivel de la articulación de la rodilla.
2. Analizar los efectos de la sinovectomía isotópica (sinoviortesis) sobre la sinovitis crónica a nivel de la articulación de la rodilla.

3. INTRODUCCIÓN

3.A. CONCEPTOS GENERALES SOBRE LA HEMOFILIA

Actualmente, es bien conocido que las hemofilias son trastornos hereditarios, que se caracterizan por la deficiencia de producción de los factores de la coagulación⁽⁸⁾. Incluye tres defectos de la coagulación: deficiencias de los factores VIII, IX y XI, que se denominan hemofilias A, B y deficiencia del factor XI, respectivamente. Esta última no se denomina hemofilia debido a que la característica de herencia ligada al sexo no se cumple en ella.

Históricamente, esta enfermedad se descubre en los textos del Talmud en el siglo II d.C.; sin embargo, su verdadera patología y herencia no fueron bien conocidas hasta el siglo XX^(170,239).

El sangrado articular espontáneo que esta enfermedad conlleva, acaba provocando trastornos de la función articular de los hemofílicos⁽⁸⁾. Del total de trastornos de coagulación conocidos, la hemofilia A llega a representar el 50%, la hemofilia B un 23%, mientras que el defecto de factor XI no sobrepasa el 1% del total⁽²⁷⁾.

3.A.a. Diagnóstico genético

3.A.a.1. Base molecular de la hemofilia

El factor VIII, en su forma activa, viene a actuar como cofactor del IX para la activación del factor X⁽¹⁷⁾. El gen del factor VIII humano ha sido clonado, se ha determinado la secuencia completa de nucleótidos de las regiones codificantes, sus elementos promotores y los límites entre intrón y exón; además, ha sido deducida la secuencia de aminoácidos de la proteína^(102,319,326).

El gen incluye 186 kilobares de DNA y está dividido en 26 exones y 25 intrones. El DNA codificante y su región 3' no traducida es de 9 kilobases, que codifica 2.351 aminoácidos.

En los últimos tres años se han detectado diversas deleciones e inserciones, y mutaciones puntuales en el gen del factor VIII y del IX, responsables de la ausencia de expresión, o la expresión defectuosa, de las proteínas coagulantes f VIII y f IX; las inserciones de los elementos repetitivos de L1 explican menos del 1% de las mutaciones de la hemofilia A⁽¹⁷⁾.

3.A.a.2. Diagnóstico prenatal de la hemofilia

Para las mujeres que desean un diagnóstico prenatal específico de hemofilia A o B hay tres métodos disponibles. Los dos primeros son la muestra de vellosidades coriónicas y la amniocentesis y se utilizan en aquellas mujeres en las que el análisis de los polimorfismos del DNA ha sido informativo. El tercer método es la muestra de sangre umbilical tomada por vía percutánea; este último procedimiento se aplica a mujeres que no son informativas para los estudios de DNA.

En ellas, se estudia la dosificación de f VIII en sangre fetal. La muestra de vellosidad coriónica se hace a las 8-11 semanas de gestación, y el resultado alcanza el 95-100% de seguridad. La amniocentesis, que también puede ser muy segura, se hace a partir de la 10ª-12ª semana. La muestra de sangre umbilical tomada por vía percutánea muestra una seguridad del 95% y se lleva a cabo a las 18-20 semanas de gestación o incluso más tarde⁽¹⁶⁸⁾.

3.A.a.3. Métodos de detección de portadores

Este problema se ha venido estudiando desde hace 40 años, se utilizó la combinación de dosificaciones de f VIII:C o del factor IX y f VIII:C/factor Von Willebrandt, con resultados poco satisfactorios. Finalmente, la detección de portadores genotípicos utilizando PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa) es de gran actualidad⁽¹⁰⁹⁾.

Este procedimiento es aplicable a cualquier secuencia de DNA que contenga un polimorfismo y permite amplificar la región de interés del genoma con la PCR, por eso, se ha llamado PCR-P (Polimorfismo a la Reacción Polimerasa en Cadena). Actualmente, los PCR-P se están convirtiendo, para muchos polimorfismos intragénicos de los factores VIII y IX, en exámenes rutinarios de detección de portadores.



Figura 1. Aspecto clínico de un hemartros agudo.

La herencia de la hemofilia es una muestra característica de herencia ligada al sexo⁽¹⁰⁸⁾, que se pone de manifiesto sólo en varones, de forma que lo transmiten a sus nietos (hemofílicos) a través de sus hijas (portadores). No existe transmisión de padre a hijo (de varón a varón), pero todas las hijas (hembras) son portadoras; finalmente, en un 45% de pacientes no existen antecedentes familiares.

3.A.b. Cuadro clínico de la enfermedad

Los hemofílicos se presentan con diferente intensidad según el porcentaje de factor circulante y de la situación de la hemofilia⁽¹⁰⁹⁾. Los hemofílicos A y B se comportan, clínicamente, de manera similar, estando relacionado el porcentaje de factor con la gravedad de la enfermedad, sin embargo, la deficiencia del factor XI es muy caprichosa, sin que exista necesariamente relación entre ambos parámetros⁽⁸⁾. Teniendo en cuenta que el porcentaje normal de los factores VIII y IX es del 50 al 150%, las hemofilias se subdividen en⁽¹⁰⁵⁾: subhemofilia (25-49%), hemofilia leve (5-24%), moderada (1-4%) y grave (<1%).



Figura 3. Extremidad inferior derecha de un paciente hemofílico mostrando marcada deformidad en flexión y valgo de rodilla.

3.A.c.Composición de los factores deficitarios

3.A.c.1. Factor VIII

El factor VIII:C circula unido mediante enlaces covalentes al factor Von Willebrandt (necesario para la agregación de las plaquetas del subendotelio).

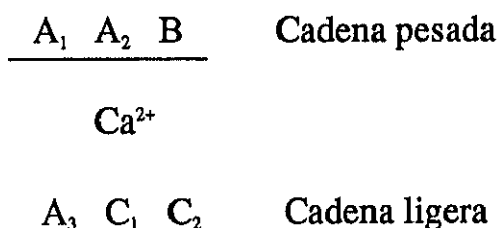
Producidos en distintos lugares y regulados por diversos genes, se unen en la circulación, necesitando el f VIII:C para su liberación y estabilización del f V. Willebrandt. Cuando llegan al lugar donde el f VIII:C debe de ejercer su acción coagulante, ambos se suelen separar.

El gen del factor VIII es largo (unos 200 kilobases) y está contenido en 26 exones y en las secuencias de intervención o intrones. Los exones, que codifican la proteína del factor VIII, conducen a cerca de 9 kb de mRNA y, finalmente, a la síntesis de la proteína factor VIII.

El factor VIII está compuesto de tres dominios:



Aunque el f. XIII puede circular en forma de cadena, las formas que predominan en el plasma son moléculas formadas por la conexión de dos cadenas a través de puentes de calcio⁽²⁷²⁾:



El factor VIII:C así formado es degradado por la activación de la trombina en péptidos más pequeños⁽¹⁵⁹⁾.

3.A.c.2. Factor IX

Es una glicoproteína de pequeño tamaño (70.000 dalton) dependiente de la vitamina K y se fabrica en las células hepáticas. Tiene también una forma coagulante (IX:C) y una antigénica (IX.RAg), a semejanza con el factor VIII⁽¹⁹⁷⁾.

3.A.d. Diagnóstico de la hemofilia

En cambio, el tiempo de protombina, usado como prueba de la formación extrínseca de la protombina, en el caso de las hemofilias debe ser normal, a no ser que haya otro defecto coagulante añadido. Las pruebas de hemostasia primaria (tiempo de hemorragia y recuen-

to de plaquetas) son normales⁽¹⁸⁴⁾. El tiempo parcial de tromboplastina activado (TPP) está prolongando este tipo de coagulopatías, siempre que se consideren anormales pequeñas prolongaciones de tan sólo pocos segundos.

Otras pruebas de formación intrínseca de tromboplastina están afectadas (consumo de protombina y generación de tromboplastina). Finalmente, la dosificación individual del factor correspondiente nos permitirá alcanzar el diagnóstico definitivo⁽¹⁸⁴⁾.

3.B. TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

La base fundamental del tratamiento en un paciente hemofílico es la adecuada sustitución del factor deficitario.

3.B.a. Terapia específica: a demanda, continuada.

Este tipo de tratamiento se lleva a cabo mediante los productos derivados del plasma, entre ellos, los más importantes son: el propio plasma, los crioprecipitados (sólo en la hemofilia A) y los concentrados liofilizados^(1,36,278).

Con el uso de estos productos se busca, como objetivo fundamental, alcanzar una hemostasia adecuada que permita la cicatrización normal de las heridas; esto es así porque los fibroblastos necesitan una red de fibrina estable que permita su crecimiento, con el fin de pervivir más de diez días⁽²⁷⁾. Para lograr tales objetivos es imprescindible mantener un nivel suficiente de coagulación, en relación a la vida media del factor deficitario^(34,105).

Se debe tener en cuenta que la vida media del factor VIII inyectado suele ser de unas 12 horas, mientras que la del factor IX es de 24 horas⁽³⁴⁾; en el caso del factor VIII, tiene lugar una brusca caída de nivel a los 30 minutos de su inyección, que luego continuará lentamente y de forma gradual hasta alcanzar las 12 horas⁽¹²⁴⁾.

Para determinar la dosis de factor VIII a inyectar se conocen varias fórmulas orientativas⁽¹⁰⁵⁾. Es clásica la utilizada en el Centro de Hemofilia de Oxford⁽²⁶⁹⁾:

$$\text{DOSIS (unidades)} = \text{Incremento (en \%)} \times \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Constante K}}$$

Esta fórmula entiende que una unidad es la actividad de coagulación de 1 ml de plasma humano fresco. La constante K tiene diversos valores según el producto derivado del plasma que se utiliza. Así, K = 1 cuando se usan crioprecipitados; K = 2 si utilizamos plasma congelado o liofilizado y K = 3 si empleamos plasma humano fresco o concentrados purificados.

Otra forma alternativa a la descrita previamente es la recomendada por Biggs⁽³⁴⁾:

$$\text{F.VIII a inyectar (unidades)} = \text{Peso kg} \times \text{nivel deseado} \times 0,5$$

$$\text{F. IX a inyectar (unidades)} = \text{Peso kg} \times \text{nivel deseado} \times 1$$

Estas fórmulas deben entenderse sobre la base de que el plasma tiene una unidad de f. VIII por cm³, el crioprecipitado de 3-6 u/cm³, mientras que el concentrado supone 20-30 u/cm³ y en los más purificados hasta 100 u/cm³.

Las fórmulas que se han referido en párrafos anteriores fueron diseñadas para llevar a cabo el tratamiento episódico (a demanda), debiendo inyectarse el factor deficitario en la primera o segunda hora después del comienzo del aura articular (sensación subjetiva de malestar)^(104,172,269,291,292,318).

Por tanto, este tipo de cálculos se emplean en casos de episodios hemorrágicos agudos, una vez que éstos ya se han presentado, con el fin de evitar su progresión. Cuando la hemartrosis no es demasiado intensa, una sola dosis puede ser suficiente^(23,47,104).

En la Unidad de Hemofilia del Hospital La Paz, la pauta de dosificación se realiza en función de la intensidad y localización de la hemorragia. A tenor de lo comentado, los episodios hemorrágicos se dividen en leves, moderados o graves. Los considerados leves se tratan con una primera y única inyección de 15 u/kg de peso; los de grado moderado con una primera dosis de 25 u/kg, repitiendo después 2-3 dosis más; finalmente, en las graves se comienza con una dosis de 40-50 u/kg, que se repiten en el número que sea necesario hasta la curación del episodio hemorrágico⁽¹⁹⁷⁾. En casos de hemofilia A, se pueden utilizar los crioprecipitados^(27,205).

En el momento actual, donde es de importancia trascendental la seguridad en el tratamiento de la hemofilia, la obtención de crioprecipitados mediante donación desinteresada de plasma ofrece un producto con un riesgo intrínseco de infección hematógena muy bajo; además es relativamente barato. Así pues, a pesar de los grandes avances en los aspectos comerciales de seguridad, parece que los crioprecipitados obtenidos de un solo donante todavía pueden tener un lugar en el tratamiento de la hemofilia^(156,205,221).

Sin embargo, no se debe olvidar que estos productos están contraindicados en los siguientes casos: coagulación intravascular diseminada (CID), enfermedad trombótica, fracaso renal pulmonar y hepático, *shock* séptico y síndrome de distrés respiratorio del adulto⁽⁵⁰⁾. Otra alternativa a tener en cuenta en los casos leves es la utilización de 1-Desamino-8-D-Arginina vasodesmopresina a dosis de 0,5 microgramos/kg⁽³²⁹⁾, cada 24 horas, durante 3-5 días como máximo. Todo lo referido en este apartado, expresa las medidas a tomar desde el punto de vista sustitutivo en casos de hemorragia aguda existente (tratamiento episódico).

Una posibilidad de gran interés sería la de hacer algún tipo de profilaxis que pudiera evitar la aparición de tales episodios hemorrágicos. De esta forma nacía el tratamiento continuado, profiláctico o preventivo en Bonn (Alemania), con el que el grupo encabezado por Brackmann⁽⁴¹⁾ alcanzó resultados altamente esperanzadores. En nuestra Unidad y en otros centros, dicho procedimiento terapéutico proporcionó también resultados alentadores^(88,196,322).

Alguna publicación ha asumido el hecho de que una profilaxis llevada a cabo desde los dos años de edad hasta los dieciocho puede prevenir la aparición de artropatía hemofílica⁽²⁴⁵⁾. En otro sentido, se debe destacar la posibilidad de realizar estos tratamientos profilácticos u ocasionales fuera del centro hospitalario; son los denominados autotratamientos^(7,12,39,130,218,234,270,293), cuya única limitación real se ha encontrado en la voluntariedad de su uso^(45,55,195).

A pesar de ello, se sabe que la hemofilia es una enfermedad de fase hematológica, pero con afectación multigeneralizada: artropatía, deformidades óseas, odontopatías, hepatopatías, diagnóstico de portadores, etc. Por tanto, un tratamiento integral se debe llevar a cabo en unidades de hemofilia, cuya composición y funcionamiento están bien definidos^(6,75,98). Habitualmente, se acepta que debe haber una por cada 6-7 millones de habitantes (unos 350-400 hemofílicos)⁽⁴⁶⁾.

De esta forma, se trata de una unidad de trabajo multidisciplinar que incluye hematólogos, cirujanos ortopédicos, rehabilitadores, enfermeras, fisioterapeutas y, de forma excepcional, otros grupos de personal asistencial; este grupo tiene por objeto preservar el grado normal de fuerza y movilidad del aparato locomotor^(24,26,93,120,135,154,265); no se deben olvidar los aspectos sociales y psicológicos de estos pacientes⁽³²⁵⁾.

El Centro o Unidad de Hemofilia del Hospital La Paz fue puesto en marcha en 1975 por Martín Villar⁽²¹⁴⁾, cumpliendo desde entonces las exigencias del tratamiento integral del paciente hemofílico⁽⁶⁾. Hoy en día, parece que la utilización de los factores de la coagulación, obtenidos mediante procedimientos de ingeniería genética, acabarán por eliminar la utilización de los concentrados de factor procedentes de donantes humanos⁽⁴⁹⁾.

3.B.b. Complicaciones de los tratamientos

Las complicaciones más serias del tratamiento pueden ser la hemólisis inmune y la aparición de inhibidores circulantes (ambos a corto plazo). Frente a ellos, es posible que aparezcan a largo plazo las hepatitis y la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)^(8,27).

3.B.b.1. Inhibidores (su tratamiento)

Se trata de inmunoglobulinas circulantes del tipo IgG3 e IgG4, influenciadas genéticamente de forma aún no bien conocida, de modo que su aparición se produce sólo en determinados hemofílicos en tratamiento^(11,225,237). Los inhibidores suelen aparecer entre los 18 y 96 días de exposición a los concentrados del factor deficitario, siempre que se hayan recibido dosis entre 3.200 y 34.800 unidades^(85,86,191,192).

De los hemofílicos tipo A, del 10 al 15% desarrollarán inhibidores^(8,185), suelen aparecer de forma temprana, sobre todo en hemofilias de grado severo⁽⁸⁾; en la hemofilia B aparece en el 2% de los enfermos. Los inhibidores se pueden comportar de dos formas distintas: los de baja respuesta, es decir, con títulos bajos y sin respuesta anamnésica, y los de alta respuesta, con títulos altos y respuesta anamnésica⁽¹¹⁾.

Existen diversos tratamientos frente a esta complicación. Los inhibidores de baja respuesta se tratan con concentrados de factor VIII a altas dosis, el recambio de plasma (plasmaféresis), la cola de fibrina y la coagulación con láser también se han utilizado como coadyuvantes^(27,40-42,74,190,332).

El tratamiento de los inhibidores de alta respuesta se hace a base de concentrados de factor VIII en dosis altas, o con concentrados de factor VIII porcino y/o con concentrados complejo-protrombínico activado. Al igual que en los de baja respuesta, la plasmaféresis, la cola de fibrina y la coagulación con láser pueden ser de utilidad^(40-42,44,74,162).

Finalmente, debemos señalar que la mayoría de los inhibidores son anticuerpos IgG4, con cadenas ligeras Kappa⁽¹⁹⁰⁾. Estudios genéticos sustentan el concepto de un origen policlonal restringido de los inhibidores circulantes del factor VIII⁽²⁴⁴⁾.

3.B.b.2. Hepatitis vírica (vacunación y tratamiento)

Los hemofílicos tratados con grandes dosis de concentrados de factor deben ser vacunados contra el virus de la hepatitis B, puesto que son un grupo de riesgo para esta infección, a pesar del cuidadoso empleo de las donaciones de sangre⁽²¹¹⁾. Sin embargo, la hepatitis no-A no-B no puede ser prevenida⁽²⁷⁾. Además, el 17% de los hemofílicos presentan un patrón enzimático compatible con hepatitis crónica progresiva⁽²⁶⁾. Las recomendaciones de Mannucci⁽²¹¹⁾ para esta complicación son:

1. Los pacientes hemofílicos deben ser vacunados inmediatamente después de ser diagnosticados del trastorno de coagulación.
2. Las vacunas derivadas del plasma son seguras e inmunogénicas en hemofílicos anti-VIH negativo, aunque un mínimo porcentaje no desarrollan anti-HBs.
3. No es necesario re-vacunar hasta cinco años después.
4. En pacientes infectados con VIH, se precisan determinaciones de títulos de anticuerpos cada 6-12 meses, puesto que puede ocurrir una rápida pérdida de anticuerpos.

TABLA 2

**MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE LOS CONCENTRADOS DE FACTOR
PARA EVITAR LA CONTAMINACIÓN POR HEPATITIS**

Producto	Tratamiento	Hepatitis/Pacientes	Referencia
PROFILATE	Heptano 20 h/60°C	4/19* 5/18	Carnelli ⁽⁵⁴⁾ Kernoff ⁽¹⁸¹⁾
MONOCLATE	Secado Inmuno 30 h/60°C	1/38*	Rodell (comunic. personal)
FACTORATE	Secado 30 h/60°C	2/2*	Preston ⁽²⁵⁵⁾
HEMOFIL T	Secado 72 h/60°C	11/13*	Colombo ⁽⁵⁸⁾
HUMATE-P	Humedad 10 h/60°C	0/26+	Schlim ^(292,294)
PPSB	B-PL/Radiación UV	0/5	Heinrich ⁽¹²⁸⁾
KRYOBULIN	12 h/60°C	4/28**	Manucci ⁽²¹⁰⁾
TIM 3	Corriente a 1.180 mBar		
KOATE HT	Secado 72 h/68°C	1/6*	Allain ⁽¹³⁾
FVIII SD	TNBP/NaChol TNBP/Tween	0/16 0/13 vs 15/15#	Horowitz ⁽¹⁴³⁾ Gonzaga ⁽¹⁰⁷⁾

*: hepatitis no-A no-B; **: hepatitis B; +: dos casos de hepatitis B publicados posteriormente;
#: incluye no-A no-B y hepatitis B.

5. Se aconseja vacunar a hemofílicos anti-VIH positivos que estén en riesgo de desarrollar hepatitis B, ya que un considerable número de ellos responden a la vacuna y no pierden los anticuerpos rápidamente.

La frecuencia de hepatitis B, no-A y no-B con los concentrados de factor inicialmente empleados fue del 100%. Se han realizado enormes esfuerzos para descubrir o eliminar los virus contaminantes, con resultados muy satisfactorios, sin embargo, ningún concentrado es absolutamente seguro. La Tabla 2 resume los ensayos de seguridad ante la hepatitis de los diferentes concentrados de factor⁽⁸³⁾.

3.B.b.3. Infección por VIH y SIDA: epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

Desde el punto de vista histórico, la epidemiología de la infección por VIH comienza a manifestarse en 1981, cuando se publican cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en cinco varones homosexuales; más tarde, en 1982, se publicó el primer caso de hemofilia con SIDA⁽⁶⁵⁾. De ese modo, en 1984 y 1985 se recomendó tanto el uso de concentrados tratados mediante calor como la investigación de la sangre y el plasma de los diferentes donantes^(94,259).

Antes de la identificación del HTLV III/LAV o VIH-1 como el agente etiológico del SIDA, se conocían algunos nexos entre la hemofilia y el SIDA⁽¹⁹³⁾; después, el virus VIH fue cultivado de la mayoría de los hemofílicos con SIDA, de forma que la aparición del test de anticuerpos VIH hizo posible los estudios de seroprevalencia⁽²⁰⁴⁾.

Las características de los casos de hemofílicos con SIDA del período 1981-1987 se resumieron así⁽³⁰⁷⁾: 31 años de edad media, en su mayoría varones de raza blanca, el 75% tenían hemofilia grave A o B, el 97% habían recibido productos derivados del plasma, y el diagnóstico de SIDA se siguió en 2/3 de los casos de la aparición de candidiasis esofágica y criptococosis.

La supervivencia tras el diagnóstico de SIDA se ha prolongado con el advenimiento de las drogas anti-VIH (AZT); el mejor tratamiento y la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* también contribuyó a mejorar la supervivencia.

TABLA 3

TASAS DE SEROPREVALENCIA ANTI-VIH EN EUROPA (1987-1988)

Rango 0-30%	Rango >30%
Bélgica	Austria
Finlandia	República Federal Alemana
República Democrática Alemana	Francia
Italia	Grecia
Noruega	Luxemburgo
Polonia	España
Rumanía	Gran Bretaña
Suecia	
Suiza	

Fuente: Centro Mundial de SIDA en Hemofilia, Federación Mundial de Hemofilia.

Determinados estudios de seroconversión anti-VIH revelan que la misma comenzó en 1979, de modo que a finales de 1984, el 70-85% de los hemofílicos eran anti-VIH positivos; el punto medio de seroconversión fue enero de 1983^(75,261). La descripción de la historia natural de la infección por VIH ha evolucionado con el paso de los años, de forma que viene reflejado en la clasificación CDC (Centros para el Control de las Enfermedades-Centres for Diseases Control) de la infección por VIH⁽⁶⁵⁾:

- Grupo I, es infección aguda, una enfermedad infecciosa del tipo de mononucleosis, de pocas semanas de duración (se ha descrito en muy pocos hemofílicos).
- Grupo II, es la infección asintomática (período de latencia), que puede durar varios años.
- Grupo III, ganglios hipertróficos con "hiperplasia reactiva". Es la linfadenopatía característica de este período.
- Grupo IV, caracterizado por la aparición de síndrome constitucional, afectación neurológica, infecciones oportunistas, linfomas o sarcoma de Kaposi. En general, se considera el grado IV como definitorio de SIDA.

Varios estudios han señalado la existencia de marcadores que, de forma aislada o en combinación con otros, son de gran importancia en la predicción de la evolución de la enfermedad, desde la forma asintomática hasta el estado de mayor gravedad^(76,261). Estos marcadores de laboratorio son: el descenso de las células T colaboradoras, el descenso de los niveles de anticuerpos anti-VIH, la aparición de antígeno p24, el aumento de los niveles de Beta 2 microglobulina y neopterina; el tiempo desde la seroconversión VIH y la edad en el momento de la seroconversión son los factores pronósticos más importantes⁽⁶⁵⁾. No se han encontrado diferencias en la frecuencia de SIDA en hemofílicos frente a homosexuales^(150,151). En las Tablas 3, 4 y 5 se recogen algunos de los datos epidemiológicos de interés.

Las esposas y parejas sexuales de los hemofílicos mostraron un rango de seroprevalencia anti-VIH del 10-20%^(14,151,299). Más de 30 esposas de hemofílicos han desarrollado SIDA, ocurriendo casos de transmisión prenatal en este grupo. No se ha documentado transmisión VIH en contactos domésticos o escolares, ni en el personal que atiende a los hemofílicos^(31,153,177).

TABLA 4

INFECCIÓN POR VIH EN HEMOFILIA SEGÚN ÁREAS GEOGRÁFICAS DE LA OMS (1987-1988).
CENTRO MUNDIAL DE SIDA EN HEMOFILIA.

			Tasa de seroprevalencia Anti-VIH		Casos de SIDA	
Area	Número de pacientes publicados	Número de pacientes investigados	Número de +	% de + (Rango)	Número	Frecuencia
Pacífico Oeste	2.372	1.206	379	31% (13-38)	23	6
Sudeste de Asia	266	126	3	2%	1	N/A
África	698	328	42	23% (6-39)	2	6
Este del Mediterráneo	654	358	70	20% (12-48)	0	N/A
Europa	16.554	12.273	3.674	30% (0-61)	308	1,8
América	7.103	1.503	761	50% (30-70)	220	29
EE.UU.	±15.000	?	?	?	895	5-7

Así pues, desde el punto de vista epidemiológico, la propagación de la infección por VIH entre los hemofílicos mediante componentes o productos sanguíneos contaminados ha tenido unos efectos devastadores, tanto desde el punto de vista médico y social como económico, cuyas dimensiones todavía no se conocen.

Al menos el 75% de los hemofílicos tratados están infectados por VIH, y de ellos, los de más edad, que probablemente seroconvirtieron antes de 1983 están en mayor riesgo de desarrollar el SIDA. La curva de progresión del SIDA no está cerrada; existe transmisión sexual en grado discreto, pero no despreciable. Los hemofílicos infectados exigen un cuidado continuo y completo, tanto por su enfermedad sanguínea como por el SIDA^(65,150).

Debemos señalar que la progresión de la afectación inmune en niños hemofílicos, tanto como en adolescentes y adultos jóvenes es mucho más lenta que en el adulto de mayor edad. Por otro lado, existen datos preliminares que sugieren la presencia de una relación entre crecimiento corporal y desarrollo, y la presencia de VIH en niños y adolescentes expuestos a VIH durante largos períodos⁽¹³²⁾.

3.B.b.4. Diagnóstico y tratamiento de la infección en adultos hemofílicos

La prevalencia de seropositivos en hemofílicos graves está entre el 50-90%⁽³⁰⁷⁾. Se estima que la mayoría de los hemofílicos se seroconvirtieron antes del desarrollo y uso generalizado de los concentrados de factor tratados con calor en 1984⁽²⁶⁰⁾. Los mecanismos que conducen a la destrucción funcional y cuantitativa de la función de los linfocitos CD4 a causa del VIH no son completamente entendidos. Sean cuales fueren, la pérdida progresiva de la función de los linfocitos CD4 es la que conduce a la susceptibilidad de aparición de neoplasias e infecciones oportunistas⁽²⁸⁹⁾.

Los organismos que se aprovechan de los defectos de las células-T son parásitos que habitualmente son controlados, pero no eliminados, por la respuesta inmune normal. De ese modo, se pueden establecer infecciones de larga duración que se reactivan cuando el sistema inmune se deprime. El retardo en iniciar el tratamiento es frecuente; además, cuando se establezca deberá ser de duración prolongada, con frecuencia para toda la vida del paciente⁽¹⁰⁶⁾.

TABLA 5

**CASOS DE SIDA EN HEMOFILIA EN EUROPA.
DATOS ACUMULADOS HASTA EL 31 DE DICIEMBRE DE 1987.**

0-10 casos	10-40 casos	> 40 casos
Bélgica	Austria	República Federal Alemana
Finlandia	Grecia	Francia
República Democrática Alemana		Italia
Irlanda		España
Luxemburgo		Gran Bretaña
Noruega		
Polonia		
Rumanía		
Suecia		
Suiza		

Fuente: Centro Mundial de SIDA en Hemofilia. Federación Mundial de Hemofilia.

En un 60-80% de pacientes con SIDA suele desarrollarse una neumonía por *Pneumocystis carinii*. Tal infección suele comenzar con fiebre, tos y dificultad respiratoria. Radiográficamente pueden visualizarse infiltrados pulmonares alveolares e intersticiales. El indicador más llamativo de esta neumonía es la disminución en la capacidad de difusión o una bajada de la tensión arterial de oxígeno después del ejercicio.

El diagnóstico definitivo se hace mediante fibroscopia con lavado broncoalveolar, e incluso con la biopsia transbronquial⁽²⁸⁹⁾. Algunos autores han publicado la utilización de diversas tinciones histológicas y de anticuerpos monoclonales en el esputo para, de esta forma, llegar al diagnóstico^(32,346).

El tratamiento de la neumonía es igualmente efectivo con trimetoprin-sulfametoxazol que con Pentamidina. Otras drogas alternativas todavía en investigación son: depsontrimetoprim, trimetrexate y difluorometillornitina⁽¹⁰⁶⁾.

Se está popularizando la profilaxis con aerosol de pentamidina para la citada neumonía. Dicha profilaxis disminuye significativamente la tasa de recurrencias^(59,60).

Otras infecciones frecuentes son la esofagitis por *Candida*, la meningitis criptocócica y la toxoplasmosis en forma de encefalitis⁽²⁸⁹⁾. La coexistencia de encefalitis toxoplásmica con linfoma del sistema nervioso central, infección esofágica por *Candida* o tuberculosis ha sido descrito en la literatura⁽¹⁰³⁾. El tratamiento de estos problemas debe continuarse durante toda la vida⁽⁶²⁾.

Además de la tuberculosis clásica, otras bacterias ácido-alcohol resistentes como el *Micoplasma avium* intracelular pueden infectar a los pacientes con SIDA.

También se han descrito infecciones por citomegalovirus, *Cryptosporidia* e *Isospora belli*. El cerebro puede verse afectado por una demencia característica del SIDA⁽²⁸⁹⁾, provocada por el mismo VIH.

Ultimamente se ha señalado una marcada incidencia de artritis séptica a los hemofílicos VIH positivos. Así, el germen que con más frecuencia se ha cultivado ha sido el *Staphylococcus aureus*^(79,276).

Se debe tener en cuenta el diagnóstico diferencial, cuando una articulación dolorosa e inflamada no responde de forma precoz a la terapia sustitutiva con factor deficitario. La aspiración con aguja para confirmar el diagnóstico seguida de una terapia antibiótica agresiva, e incluso la intervención quirúrgica son de gran importancia para evitar la anquilosis articular⁽²⁸⁹⁾.

La periodicidad de revisiones clínicas a estos pacientes estará relacionada con el recuento de células CD4. Se aconseja la utilización de Zidovudina (ZDV) en el paciente asintomático con menos de 200 células CD4. También debe considerarse la terapia con ZDV en pacientes sintomáticos con fiebre, diarrea, demencia, psicosis, trombocitopenia y mal estado general, que no tengan SIDA, o en el paciente con dos tests positivos consecutivos del antígeno p24, con independencia del recuento de células CD4^(182,289).

La existencia del SIDA ha causado un impacto en el tratamiento global del hemofílico VIH positivo. Por ejemplo, estudios recientes han señalado que la positividad de anticuerpos VIH en hemofílicos está relacionada con disminución de las células T de ayuda, la relación CD4/CD8 y los niveles elevados de IgG, así como con linfadenopatía y una alta tasa de utilización a nivel de factor VIII⁽²⁶⁴⁾. Los métodos existentes para eliminar el VIH de los productos farmacéuticos son: el calor, la β propiolactona y el detergente TPND⁽¹⁴³⁾.

Otra forma de lograrlo es la producción de productos de más alta pureza mediante cromatografía de inmuno-afinidad, utilizando anticuerpos monoclonales al factor VIII-von Willebrandt⁽²²⁶⁾. Todos estos métodos conducen a un riesgo de infección nula⁽¹⁵⁵⁾.

Así pues, y debido a las múltiples posibles complicaciones derivadas del SIDA, el médico que trata a los hemofílicos debe estar familiarizado con una gran variedad de drogas antivíricas, antifúngicas y antibacterianas, para tratar de forma adecuada tales infecciones oportunistas^(331,345).

Se ha publicado que más del 80% de los pacientes con anticuerpos VIH con antigenemia p24 y cifras menores de 400 células CD4 progresarán hacia el desarrollo del SIDA⁽²³⁰⁾. Desde el punto de vista quirúrgico, el tratamiento de los hemofílicos se vió afectado. Los cirujanos no deseaban operar a los pacientes VIH positivos. Sin embargo, hoy

en día el equipo quirúrgico de quirófano conoce perfectamente los riesgos, y se han desarrollado medios de protección.

Es importante señalar que la frecuencia del SIDA en el personal sanitario no es diferente de su frecuencia en el personal laboral general⁽²⁶⁴⁾. Sólo se conocen 22 casos de infección laboral en todo el mundo, dentro del personal sanitario, que se hayan seroconvertido⁽¹⁵⁷⁾. El tiempo ha suavizado el rechazo inicial del personal sanitario hacia este tipo de pacientes. Se puede decir que la infección VIH en hemofilia ha producido un impacto enorme, que ha marcado una época. Entre otras cosas, se ha incrementado el coste del producto final al consumidor⁽²⁶⁴⁾.

Un 50-70% de los hemofílicos tienen alteraciones de las células T⁽⁸⁾. Un 70-90% de estos pacientes en su grado severo son seropositivos para el VIH. Diversos signos clínicos se asocian a progresión de la enfermedad: Herpes zoster, trombocitopenia inmune y retraso del crecimiento en los niños⁽⁴³⁾.

Sin embargo, los hemofílicos presentan algunas diferencias con respecto al resto de los pacientes con SIDA (homosexuales y heroinómanos): en los hemofílicos aparecen sobre todo infecciones por gérmenes oportunistas (*Pneumocystis carinii*), y un descenso tanto de linfocitos T como de los supresores; en los no hemofílicos los linfocitos T supresores suelen estar elevados⁽⁸⁾. Algunos parámetros analíticos (caída de anticuerpos p24, aparición de antígeno p24 y rápida caída de los niveles de células CD4) predicen la aparición de SIDA⁽⁴³⁾.

Los concentrados artificiales pueden, en un futuro próximo, modificar la evolución de este grave problema⁽⁴⁹⁾. La zidovudina (ZDV) es actualmente la droga más efectiva en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirido⁽⁴³⁾. Los esfuerzos realizados en los últimos años, que han desarrollado productos de gran pureza, en asociación con los métodos de inactivación han permitido alcanzar un producto que conlleva un riesgo de seroconversión menor del 1 por 1.000 de pacientes por años de tratamiento^(158,178).

Debe insistirse en la importancia de la influencia de una posible seroconversión, puesto que el nivel de seguridad es tan alto que deben investigarse de forma exquisita los casos concretos de posibles candidatos, para eliminar la posibilidad de otras fuentes de infección de VIH.

3.B.b.5. Hemolisis inmune

La hemolisis inmune, que puede producir una anemia significativa, está relacionada con la presencia de anticuerpos anti-A y anti-B en los concentrados del factor VIII y en los crioprecipitados del plasma; sin embargo, los concentrados del factor IX no desarrollan hemolisis⁽⁸⁾. Tampoco se han comunicado casos de hemolisis con los concentrados de f. VIII más purificados.

3.C. SINOVITIS Y ARTROPATÍA HEMOFÍLICA DE RODILLA

3.C.a. Recuerdo histórico

Desde que Otto⁽²³⁹⁾, en 1803, publicó la frecuente relación entre hemofilia y una diátesis artrítica, otras publicaciones como las de Legg⁽¹⁸⁰⁾ en 1872, y Volkmann⁽³²⁸⁾ en 1863, establecieron la asociación entre la hemartrosis espontánea y la enfermedad hemofílica (Nasse)⁽²³¹⁾. Una minuciosa descripción de la sintomatología clínica de esta enfermedad fue realizada por König⁽¹⁷⁰⁾ en 1892, constatando claramente la relación entre hemorragias articulares y artropatía hemofílica.

En 1958, Jordan publicó el tratado titulado “Artropatías hemofílicas”; en él, refirió algunos tipos de terapéuticas ortopédicas, tales como los yesos correctores, y las ortesis; dichos métodos fueron diseñados para paliar las manifestaciones músculo-esqueléticas de la hemofilia⁽¹⁵⁴⁾.

3.C.b. Etiopatogenia

Han sido definidos una serie de factores anatómicos, mecánicos, químicos, enzimáticos e inmunológicos que, en asociación a la especial facilidad para sangrar del hemofílico, influyen sobre los estudios articulares.

Tales factores comportan las lesiones típicas de la artropatía hemofílica^(1,21,233). Con respecto a los factores anatómicos, se debe resaltar la importancia de la rotura de la cadena



Figura 4. Visión frontal de la extremidad inferior derecha de un hemofílico; nótese el marcado equinismo del pie, además del flexo y valgo de la rodilla.

cinética de la extremidad, por la que los músculos agonistas y antagonistas de todas las secciones de tal extremidad operan en una acción continua.

En el hemofílico, se pondrá de manifiesto en forma de contractura (equinismo de pie, flexo de rodilla, etc.), seguida de laxitud ligamentosa⁽²³⁾; en los niños se producen además crecimientos asimétricos a causa de la hiperemia en la placa de crecimiento debida a las hemorragias^(29,285) (Figura 4). Finalmente, la posible existencia de un hematoma intra-muscular, junto al desequilibrio entre el recto anterior, vasto interno y los músculos isquiotibiales con predominio de éstos, provocarán un predominio del tono flexor, causante de una contractura en flexión de la articulación de la rodilla^(23,35,82,134) (Figura 5).

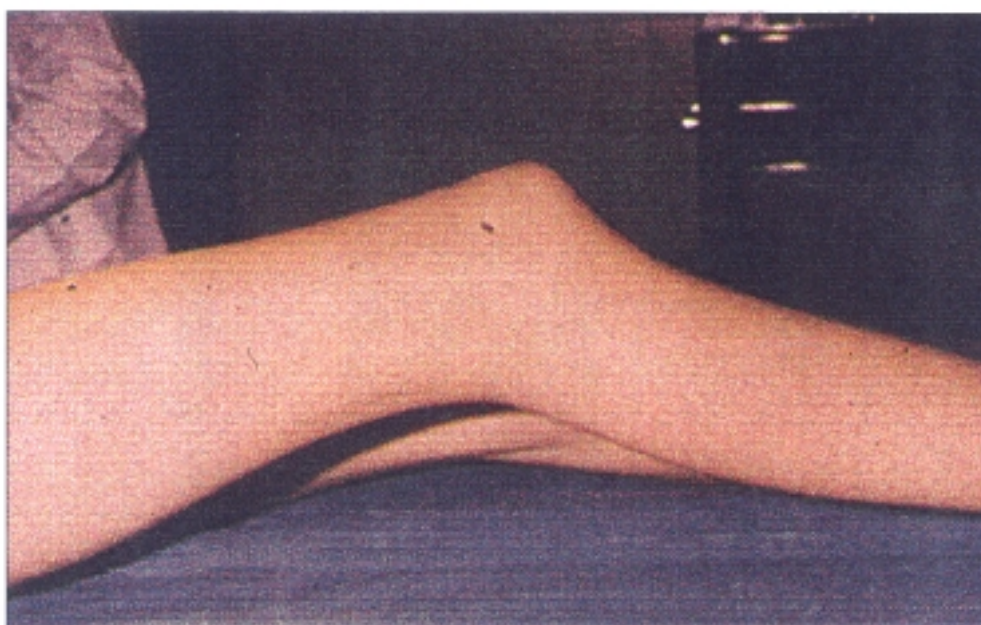


Figura 5. Contractura en flexión de la rodilla derecha, característica del paciente hemofílico.

Los factores mecánicos entran en juego cuando la sinovitis crónica hemofílica se hace presente; cualquier traumatismo provocará repetidas hemartrosis que, a la larga, conllevarán un estado de inestabilidad articular y de amiotrofia, con el que se favorecen aún más nuevas y repetidas hemorragias articulares^(16,25,28,296,305).

La existencia de siderosomas (inclusiones intra-citoplasmáticas) en los condrocitos se ha relacionado con la muerte de dichas células con la consiguiente degeneración del cartílago articular; estas inclusiones no siempre se corresponden con depósitos de hierro^(69,96,144). Se ha evidenciado que una hemorragia subclínica o incluso roturas eritrocitarias pueden provocar el citado depósito de hierro intracelular^(144,229,330).

Los mencionados factores químicos son de gran interés en la etiopatogenia de la artropatía hemofílica⁽³⁰⁴⁾.

Con respecto a los factores enzimáticos, la membrana y líquido sinoviales de hemofílicos han presentado aumentos de Cathepsina D (enzima proteolítica de origen lisosómico)⁽¹²⁸⁾.

Se ha descrito la posibilidad de que la plasmina (enzima proteolítica producida a partir del plasminógeno excesivo del líquido sinovial) pueda provocar una exagerada fibrinólisis intra-articular^(291,313,314).

Así pues, se ha comprobado que determinadas enzimas proteolíticas mediarían la destrucción o degradación del cartílago articular^(112,116,120,206,316). También se han hallado niveles altos de prostaglandinas⁽²⁷³⁾. Asimismo, se han publicado alteraciones en las colagenasas y pro-colagenasas⁽²¹⁾.

Finalmente, en los estados terminales de la artropatía hemofílica se han encontrado niveles disminuidos de Catepsina D^(131,248). Desde el punto de vista inmunológico, Hilgartner encontró una relación clara entre la existencia de complejos inmunes circulantes y artropatía hemofílica.

Las pruebas de laboratorio no han podido, sin embargo, demostrar la presencia de inmuno complejos en la membrana sinovial⁽⁶⁹⁾, ni tampoco otras alteraciones inmunológicas⁽¹⁵⁾; estos datos sugieren que la artropatía no tiene una auténtica mediación de tipo inmune, o bien que las técnicas actuales no la pueden detectar.

La hipertrofia sinovial producida a través de todos estos factores, hace más fácil la producción de nuevas hemorragias articulares, a causa precisamente del gran tamaño e hipervascularización de dicha sinovial⁽²⁴⁸⁾ (Figuras 6 y 7). En ello colabora la ausencia de tromboplastina tisular (factor III) en el tejido sinovial, lo que hace que la vía de la formación extrínseca de tromboplastina no ayude a alcanzar una adecuada hemostasia^(240,314).

3.C.c. Hallazgos anatomo-patológicos

La artropatía hemofílica crónica es un proceso que conlleva un importante riesgo de rápida degeneración del cartílago de la articulación afectada. La inflamación existente es debida a una combinación de hemartrosis, efusiones sinoviales irritativas, engrosamiento sinovial, sin olvidar el crecimiento exagerado de las epífisis como resultado de la hiperemia crónica. En la rodilla, el aspecto hipertrófico llega a acentuarse por la atrofia del cuádriceps^(25,115,163,298,340,344).

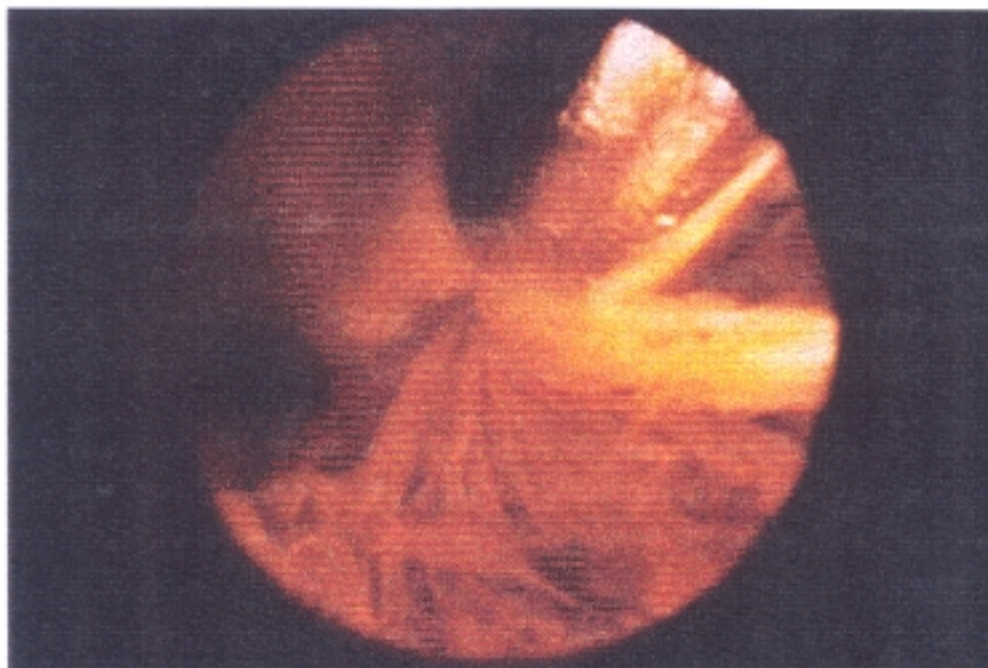


Figura 6. Imagen artroscópica de sinovitis hemofílica de rodilla durante la sinovectomía.

Los cambios que tienen lugar en la sinovial son bien conocidos. Los componentes férricos de la degradación de las células rojas de la sangre son fagocitados por las células sinoviales y retículoendoteliales. Las células sinoviales irritadas se multiplican en exceso haciendo que la sinovial se engrose, con un incremento de vascularización que conducirá a hemorragias futuras. La sinovial adquiere un color oscuro a causa de la pigmentación por hierro, que se aprecia en los cortes histológicos como pequeñas manchas de tono marrón^(274,312) (Figuras 8 y 9).

El hierro sinovial produce una apariencia radiológica de las partes blandas distinta a la habitual; las epífisis de la rodilla sufren un hipercrecimiento que les proporciona un aspecto cuadrado⁽¹⁶⁶⁾. Sin tratamiento, la articulación hemofílica crónica progresa hacia la pérdida de cartílago articular con estrechamiento del espacio articular para, posteriormente, aparecer una artrosis severa⁽¹¹⁹⁾.

Los mecanismos patológicos que causan la desproporcionada rotura del cartílago en la artropatía hemofílica todavía son objeto de controversia. El cartílago articular se suele

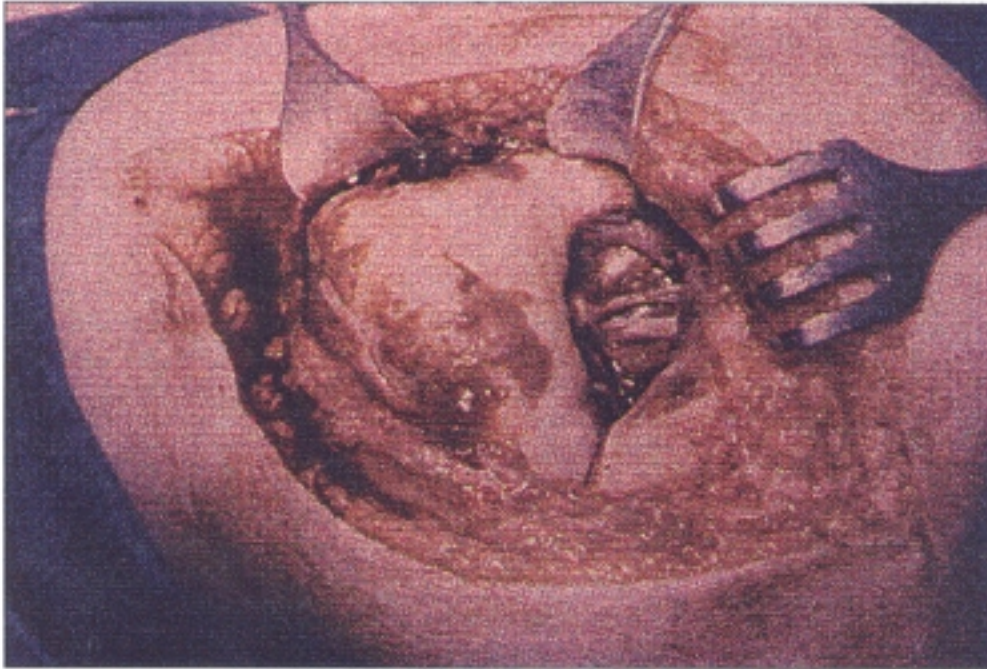


Figura 7. Aspecto de la sinovial hemofílica de una rodilla por artrotomía.

afectar en la parte central, por lo que se ha sugerido un factor mecánico⁽²³³⁾. Hilgartner⁽¹²⁹⁾ ha destacado los efectos destructivos de la colagenasa y la fosfatasa lisosómicas sobre el cartílago articular. Estas enzimas se han encontrado en grandes concentraciones en la artritis hemofílica, siendo liberadas a partir de los macrófagos, de los leucocitos polimorfonucleares y, especialmente, por la membrana sinovial inflamada.

Con el fin de explorar el cartílago articular de forma más profunda, Handelsman y Lurie⁽¹¹³⁾ obtuvieron muestras de cartílago articular de los márgenes de los cráteres y de áreas ausentes de carga en un pequeño número de hemofílicos, mediante biopsias. Los principales hallazgos fueron: extensa pérdida de cartílago articular y adherencias interarticulares. Las articulaciones de los niños examinados presentaron la típica pérdida central de cartílago articular, una sinovial fuertemente teñida de hierro, pero sólo una mínima decoloración de las superficies de cartílago articular no lesionado.

Histológicamente, los cráteres centrales estaban llenos de material membranoso con contenido rico en fibroblastos y células redondas. La tinción de Perl demostró una canti-

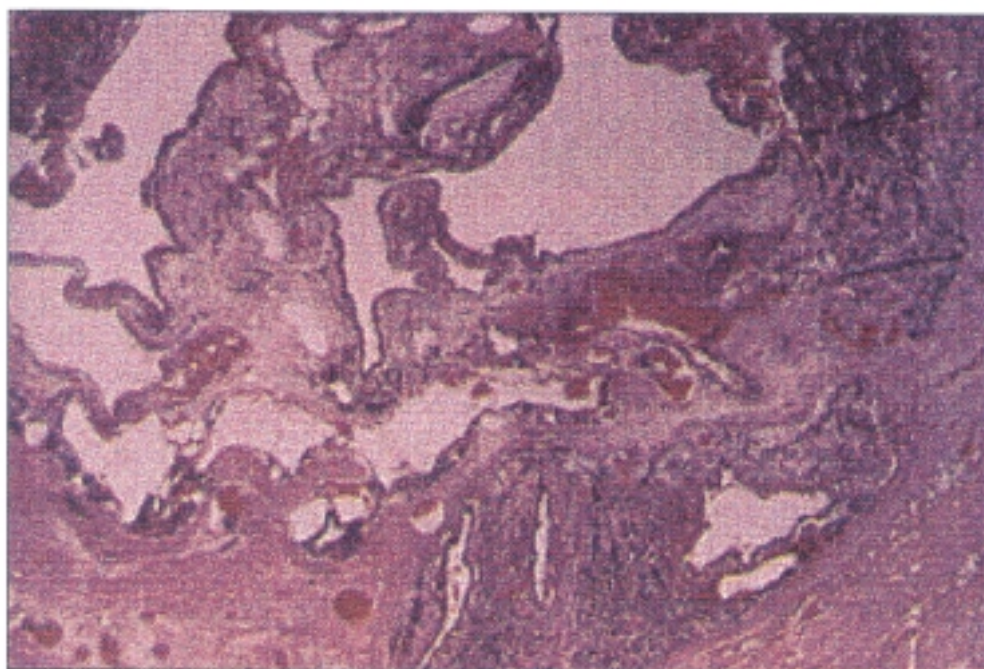


Figura 8. Aspecto microscópico de una sinovitis hemofílica.

dad moderada de hierro en dicho estrato. Las secciones de cartílago articular presentaron típicamente una apariencia de superficie fisurada, de forma que en las capas más profundas existían condrocitos arracimados. Tales agregaciones condrocíticas fueron pequeñas, con unos doce núcleos más o menos.

La tinción de Perl demuestra la existencia de una considerable cantidad de hierro en esos pequeños racimos de condrocitos. En las áreas más afectadas del cartílago, los racimos de condrocitos tenían mayor número de componentes y de mayor tamaño, con sus células desintegradas. En los racimos de mayor tamaño, degenerados, se puede demostrar un contenido en hierro mucho mayor. Los estudios con microscopio electrónico confirman la presencia de penetración de hierro en los condrocitos.

Aunque en esta fase todavía tienen forma normal, se pueden identificar partículas oscuras en las células. Conforme se desintegran los condrocitos, sus paredes se hacen más irregulares, apareciendo vacuolas, pero se mantiene la presencia de partículas oscuras en

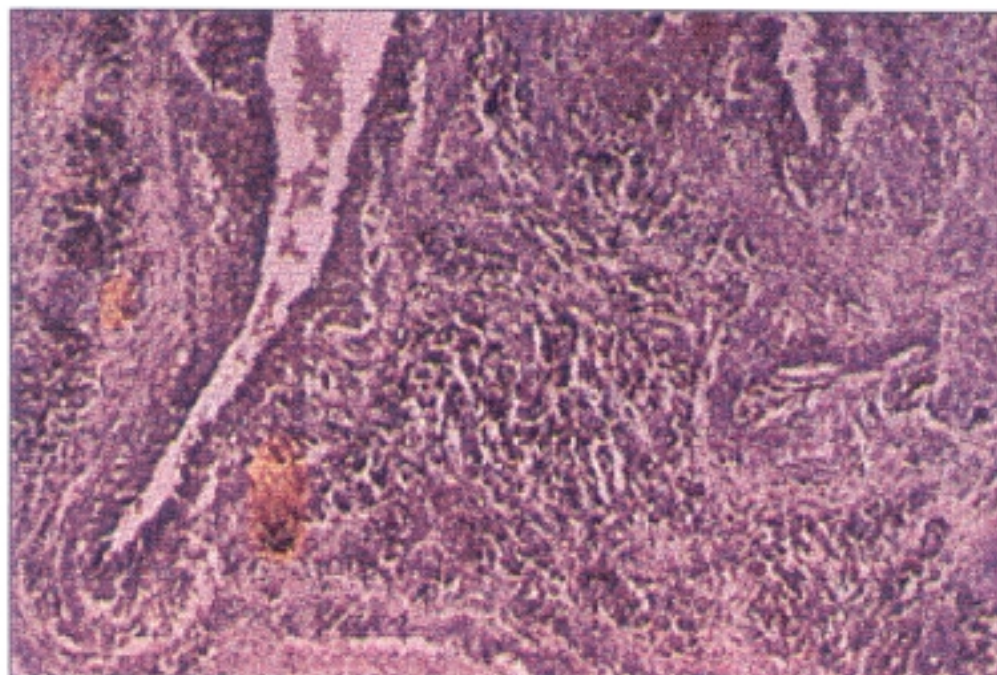


Figura 9. Sinovial característica de la hemofilia con depósito de hierro en sus capas medias.

los condrocitos^(113,258). Stein y Duthie⁽³⁰⁶⁾, mediante una técnica de análisis de micropruebas, han determinado que esas partículas son siderosomas que contienen hierro.

La producción de proteoglicanos se relacionó estrechamente con el estado de los condrocitos. Según se ha demostrado con la tinción azul de Alcian, la producción de condrocitos se incrementa inicialmente alrededor de los pares de condrocitos y de los pequeños racimos, decreciendo en los alrededores de los racimos grandes en desintegración, disminuyendo de manera evidente conforme avanza la enfermedad⁽¹¹⁵⁾.

La superficie del cartílago articular afecto se fisura horizontalmente en las proximidades de las zonas en las que los condrocitos tienen un aspecto aplanado o fusiforme. En otras áreas, ocurre fisuración vertical. Otras zonas están recubiertas de un material con aspecto de *pannus*. La exploración con microscopio de alta resolución de la zona de unión del *pannus* y el cartílago articular sugiere que ambos son contiguos, de forma que el *pannus* representa una transformación de los condrocitos de la superficie degenerativa. A diferencia del *pannus* reumáti-

co, que crece desde la periferia, el hemofílico tiene lugar centralmente. La tinción de Perl revela una gran cantidad de hierro en el *pannus*^(115,133,258).

Así pues, la destrucción del cartílago articular en la artropatía hemofílica parece ser el resultado de diferentes y variados factores. El primero, la producción de hidrolasas lisosómicas en grandes cantidades, que erosionan el cartílago. En segundo lugar, la presión localizada en la articulación, de tipo mecánico. El tercero, es el resultado de la entrada de hierro en el cartílago articular. Parece que el hierro penetra en los condrocitos, estimulando al principio su multiplicación, para después desintegrarse. La muerte de los condrocitos tiene un efecto indirecto sobre la matriz, disminuyendo su producción de proteoglicanos^(25,70,115,256-258).

3.C.d. Manifestaciones clínicas

Lo más característico de la hemofilia es la hemorragia articular, cuya forma de presentación se hace en forma de dolor, inflamación y pérdida de movilidad antiálgica; es típica la existencia de un estadio prodrómico denominado "aura", percibida de forma muy clara por los propios enfermos^(99,138). Sin tratamiento, la evolución natural lleva a la inflamación progresiva de la articulación afecta, con incremento de calor local y tensión tisular, que lleva finalmente a una contractura en flexión con espasmo muscular asociado⁽¹²⁴⁾.

Unas articulaciones suelen afectarse más que otras, sin que todavía conozcamos la razón de ello^(297,300); en general, se acepta que el traumatismo precede a la denominada hemartrosis espontánea, por muy bajo en energía que sea⁽¹⁵⁴⁾; se sabe que los codos, rodillas y tobillos y sobre todo las rodillas, son las articulaciones implicadas con más frecuencia en la artropatía hemofílica^(67,154); la razón de ello parece estar en el hecho de que son articulaciones complejas con amplias superficies sinoviales e intensas cargas rotatorias⁽²⁴⁸⁾.

La respuesta al tratamiento sustitutivo episódico (a demanda) de las primeras hemartrosis no evita que en un tercio de hemofílicos de tipo grave, aproximadamente, se produzca un grado más o menos intenso de deterioro articular⁽¹⁵³⁾. Es habitual que el paciente con hemofilia grave sufra de hemartrosis recurrente durante las dos primeras décadas de la vida, llegando normalmente a presentar algún grado de artropatía en la tercera década⁽²⁴⁸⁾,



Figura 15. Imagen intraoperatoria de sinovectomía quirúrgica abierta.

2. Artroscópica

Tras los estudios iniciales de Storti y cols.⁽³¹⁰⁾, la sinovectomía abierta produjo una marcada mejoría en cuanto a la repetición de hemartrosis y a la función articular^(51,71,91,92,254,290,338) en ciertas series; sin embargo, otros autores publicaron problemas para mantener la función articular tras ese procedimiento^(57,111,113,203,209,222,228,235,290,302).

Todo ello hizo que la artroscopia fuera utilizada por nosotros como una alternativa a la sinovectomía abierta, para resolver el estado de sinovitis sin detener la función articular. Diversos estudios se han referido a la sinovectomía artroscópica de rodillas hemoflicas, todos ellos en base a un pequeño número de pacientes^(18,110,164,165,333-336).

Estos trabajos demostraron que el método es exitoso con respecto a la disminución del número de hemartrosis; y con este procedimiento la función articular se ha mantenido en la mayoría de los casos; sin embargo, la hemorragia postoperatoria es un peligro potencial muy serio que puede hacer peligrar el resultado.



Figura 16. En el postoperatorio apareció un marcado hematoma.

No obstante, se debe señalar el alto riesgo de contaminación del equipo quirúrgico en aquellos hemofílicos HIV positivos. Las medidas precautorias incluyen la utilización de gafas, y la denominada “cirugía sin tocar”, es decir, aquella que evita el paso de instrumentos del instrumentista al cirujano y viceversa, con el objetivo de evitar pinchazos innecesarios.

3.C.h. Artropatía crónica avanzada. Tratamiento.

Cuando los procedimientos descritos en el apartado anterior fracasan, conducen tarde o temprano a una afectación osteocartilaginosa articular en fase de artropatía hemofílica más o menos severa.

A nivel de la rodilla puede ser preciso practicar un desbridamiento articular^(189,303), o una osteotomía varizante o valguizante, femoral o tibial, para corregir deformidades del eje de carga del miembro inferior a nivel de la rodilla^(189,281,301) (Figura 17).

SINOVITIS HEMOFÍLICA DE RODILLA



Figura 17. Imagen postoperatoria de osteotomía valguizante de rodilla izquierda.



Figura 18. Tracción blanda colocada tras la realización de un alargamiento de los tendones del hueso poplíteo.

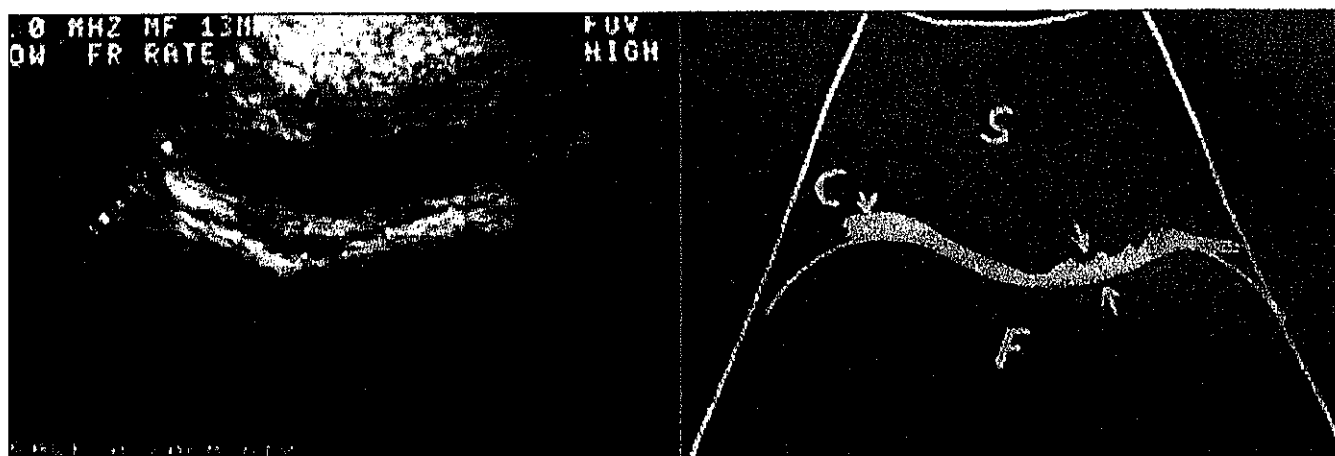


Figura 14. Imagen ecográfica de rodilla. Destaca el engrosamiento sinovial (S) en el saco suprarotuliano (F = fémur, C = cartílago articular). La flecha única indica cartílago normal, y la doble flecha indica cartílago rugoso ya afectado por la hemofilia.

Mediante ondas ultrasónicas a una frecuencia de 2 a 10 MHZ, enviadas a través de un transductor de forma discontinua, puede lograrse que la energía reflejada se recoja en forma de imágenes.

Esta energía es una pequeña proporción de la enviada, que se refleja ante la presencia de alguna zona con diferente impedancia. Mediante el envío y recepción de una gran cantidad de impulsos se logra formar la imagen de una fina sección del área explorada.

La ecografía tiene la gran ventaja de ser una técnica carente de riesgos radiactivos, por lo que resulta de enorme utilidad en la investigación de los problemas de partes blandas de la rodilla⁽²⁴⁷⁾, especialmente para detectar los estadios iniciales de la artropatía hemofílica antes de la aparición de signos radiológicos^(22,81,90,247,275,276) (Figura 14).

3.C.e.2. Radiología convencional

Cuando tienen lugar los episodios hemorrágicos iniciales, el aspecto radiológico corresponde a una distensión articular, con partes blandas de densidad aumentada y edema de los tejidos circundantes; además la cápsula suele estar abultada con el aspecto articular ensanchado^(247,249).

Algunas veces aparecen líneas de detención del crecimiento de Harris, que inicialmente fueron consideradas características de la hemofilia⁽³⁴¹⁾; sin embargo, hoy en día es conocido que no son en absoluto específicos, sino que más bien se originan por situaciones de estrés intenso que acaecen en pacientes en época de crecimiento⁽²⁴⁸⁾.

Teniendo en cuenta que las hemorragias articulares suelen comenzar en el período de crecimiento, es habitual encontrar desde la infancia un agrandamiento epifisario bastante típico de la hemofilia, debido al crecimiento excesivo de dichas epífisis^(247,249). Es raro encontrar pseudocalcificaciones en estos pacientes debidas a variaciones de densidad, que simulan tales calcificaciones.

Ha sido publicado el hecho de que varios episodios hemorrágicos articulares pueden tener lugar sin dejar daño permanente desde el punto de vista radiológico⁽⁴⁸⁾; sin embargo, también se ha referido en la literatura el hecho de que bastan dos hemartrosis agudas para provocar un aumento de densidad de las partes blandas periarticulares, claramente visible en las radiografías convencionales^(21,341).

Precisamente, la hiperemia debida a la hemartrosis de la articulación afecta terminará por producir una osteopenia epifisaria selectiva e incluso, a veces, una osteoporosis generalizada; al mismo tiempo, se producirá un estrechamiento del espacio articular y una irregularidad ósea subcondral^(247,277).

Después tendrá lugar la aparición de quistes subcondrales, derivando a veces en un colapso subcondral que, finalmente, se manifestará como una pérdida de congruencia articular; esta anomalía conducirá después a una angulación y/o desplazamiento de los extremos óseos articulares^(247,249); sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en la artrosis degenerativa, los osteofitos son infrecuentes. En algunos casos, la evolución es tan tórpida que los pacientes pueden acabar presentando una destrucción articular con anquilosis ósea^(3,311).

3.C.e.3. Tomografía axial computadorizada

Esta técnica de diagnóstico por imagen utiliza un abanico de rayos X a través de una determinada área corporal, de forma que unos detectores, habitualmente de xenon, regis-

tran la radiación que pasa a través del cuerpo humano. Tanto el haz de rayos como los detectores circulan alrededor del cuerpo durante la exploración, de modo que durante dicha rotación se consiguen una gran cantidad de exposiciones de corta duración.

Después, las mediciones registradas por los detectores son registradas por un ordenador que, junto con la información de la dirección de la radiación, calcula la atenuación de la misma en cada punto (1x1 mm).

El computador también permite reconstruir mediciones, proporcionando imágenes en planos diferentes (frontal, sagital o cualquier otro), por lo que la exploración resulta ser tridimensional⁽²⁴⁷⁾. La TAC es un procedimiento diagnóstico de gran utilidad en el diagnóstico de la artropatía hemofílica, que ha sido últimamente desplazado por la RMN.

3.C.e.4. Resonancia Magnética Nuclear

Este procedimiento se basa en el hecho de que cuando se sitúa el núcleo de un átomo de ciertos elementos químicos en un campo magnético estático, dicho núcleo se alineará en la dirección del mencionado campo; si añadimos un campo de radiofrecuencia en un plano perpendicular a la dirección inicial, algunos núcleos saltarán desde el inicial estado de baja energía a otro de alta.

Sin embargo, si retiramos el campo de radiofrecuencia, los núcleos excitados volverán gradualmente al estado de baja energía, de modo que el exceso de energía será emitido como radiación electromagnética, pudiendo ser detectado por un equipo especial. A todo ello se le conoce como el fenómeno de la resonancia nuclear.

Determinados programas de ordenador harán reconstrucciones similares a las utilizadas en la TAC, proyectando cualquier imagen de secciones del cuerpo humano. Tal imagen no sólo revelará la anatomía estudiada, sino también las características bioquímicas de dicho área⁽²⁴⁷⁾.

Actualmente, y desde los primeros estudios realizados⁽²²⁷⁾, es de gran utilidad para el estudio de la artropatía hemofílica de rodilla.

3.C.f. Clasificaciones de la artropatía

Diversas clasificaciones han sido utilizadas con el propósito de conocer el curso natural de la enfermedad, de forma que se pudieran valorar los efectos sobre la misma de los diversos métodos terapéuticos.

En 1892, König⁽¹⁷⁰⁾ publicó tres estadios de la enfermedad (hemartrosis, panartritis y etapa progresiva). En 1932, Key⁽¹⁶³⁾ refirió dos fases: la de hemartrosis aguda y la de artritis crónica. Posteriormente, De Palma y Cottler⁽⁶³⁾ en 1956, y Jordan⁽¹⁵⁴⁾ en 1958, publicaron clasificaciones muy parecidas, aceptando cuatro etapas de la enfermedad.

Ahlberg⁽³⁾, en 1965, se refirió a una nueva clasificación en base a los grados II-IV de De Palma y Cottler.

En 1969, Wood y cols.⁽³⁴¹⁾ refirieron una clasificación exclusivamente radiográfica, pero que no demostró ser eficaz para expresar la progresión de la artropatía hemofílica. Arnold e Hilgartner⁽²¹⁾, en 1977, diseñaron una escala de cinco grados.

Toda la confusión mostrada por las clasificaciones mencionadas previamente estimuló al Comité de Ortopedias Expertos de la Federación Mundial de Hemofilia (COE-FMH) a concretar una nueva clasificación en 1981; esta nueva clasificación resulta muy detallada tanto clínica como radiológicamente, y se basa en la escala radiológica propuesta en 1980 por Petterson y cols.⁽²⁴⁴⁾.

La referida clasificación recomendada por el COE-FMH es la habitualmente utilizada para la valoración de los resultados de todos los estudios realizados en pacientes hemofílicos. Incluye cuatro principales parámetros: el grado de dolor (Tabla 6), el grado o severidad de hemartrosis (Tabla 7), un baremo clínico que incluye diversos parámetros (Tabla 8) y unos parámetros radiológicos basados en la escala previa de Petterson y cols.⁽²⁴⁴⁾ (Tabla 9).

Esta clasificación ha probado ser fiable en base a la comparación de observaciones inter e intra grupos^(119,247); y permite, de esta forma, expresar el curso natural de la enfermedad, así como evaluar los efectos de los diferentes tratamientos^(119,234,245).

TABLA 6

DOLOR (0 a 3)

- 0: No, ningún déficit funcional, no analgésicos.
- 1: Ligero, no interfiere con la vida cotidiana (VC).
- 2: Moderado, interfiere parcialmente con VC; no narcóticos, narcóticos ocasionales.
- 3: Severo, interfiere con VC; narcóticos y no narcóticos necesarios.
-

TABLA 7

HEMARTROSIS (0 a 3)

- 0: Ninguna.
- 1: No mayores; 1-3 menores.
- 2: 1-2 mayores o 4-6 menores.
- 3: 3 o más mayores o 7 o más menores.
- Menor: Dolor ligero, mínima inflamación, mínima pérdida de movilidad. Resuelto en 24 horas de tratamiento.
- Mayor: Dolor, derrame, limitación movilidad. No responde en 24 horas de tratamiento.
-

3.C.g. Tratamiento de la sinovitis crónica

3.C.g.1. Tratamiento conservador

En el tratamiento de los problemas hemofílicos localizados en la articulación de la rodilla incluiremos el tratamiento conservador de la sinovitis crónica, las sinoviortesis con coloides radiactivos y la sinovectomía quirúrgica, tanto abierta como artroscópica.

Estos tres son los principales procedimientos a utilizar en los estadios de sinovitis crónica hemofílica con el objeto de detener su evolución hacia las etapas finales de artropatía avanzada de rodilla.

Inicialmente, las hemartrosis recurrentes deben ser controladas para evitar su evolución hacia el estadio de sinovitis más o menos florida.

Así pues, la actitud terapéutica inicial debe buscar la detención de las hemorragias intra-articulares, aliviar el dolor acompañante y mantener la movilidad preexistente⁽²⁶⁹⁾. Estos objetivos se logran a base de: reposo, analgésicos y antiinflamatorios; también pueden requerirse la artrocentesis y la rehabilitación; todo ello debe basarse en una terapia sustitutiva adecuada.

La terapia sustitutiva es esencial en el tratamiento; se ha detallado en el apartado sobre la “Terapia específica a demanda”, y se basa en el grado de hemartrosis, principalmente^(198,252). El reposo deberá llevarse a cabo mediante férulas almohadilladas en posición antiálgica, evitando los yesos cerrados⁽¹¹⁴⁾; por su parte, la compresión fría con bolsa de hielo⁽¹²⁴⁾ y la estimulación eléctrica transcutánea (TENS)⁽²²⁰⁾ son acciones analgésicas de gran interés en el tratamiento del paciente hemofílico.

En articulaciones del miembro superior, especialmente en el hombro, la aplicación de una charpa puede ser suficiente inmovilización; en la cadera se podrá utilizar una tracción blanda⁽⁶⁶⁾.

En general, la retirada de la inmovilización articular deberá ser realizada con gran precocidad, con el fin de evitar rigideces articulares.

TABLA 8

BAREMO CLÍNICO (0 a 12)

INFLAMACIÓN	0: No 2: Presente
ATROFIA MUSCULAR	0: No o mínima (<1 cm) 1: Presente
DEFORMIDAD AXIAL	0: No (normal en codo 5°-20° valgo) 1: De 20°-30° valgo o 5° varo 2: Más 30° valgo o más 5° varo
CREPITACIÓN AL MOVER	0: No 1: Presente
GRADO DE MOVILIDAD	0: Pérdida 10% 1: Pérdida 10%-33% 2: Pérdida más 33%
CONTRACTURA EN FLEXIÓN	0: Menor 15% 2: Mayor 15% 0: No
INESTABILIDAD	1: Sí, pero sin interferir con vida cotidiana ni requerir ortesis 2: Sí, creando déficit y requiere ortesis

Con respecto a los analgésicos y antiinflamatorios, la pauta seguida en nuestro Centro está muy delimitada e incluye Acetaminofen o Propoxifeno cuando el grado de dolor es moderado, Codeína o Pentazocina en casos con gran intensidad de dolor, y la Meperidina se utiliza en casos de dolor extremo. Estos fármacos citados no tienen efecto alguno sobre la coagulación, y están contraindicados el ácido acetilsalicílico y el ácido mefenámico⁽¹⁵²⁾.

La utilización de antiinflamatorios es discutida actualmente, debido a sus efectos adversos sobre la agregación plaquetaria⁽¹¹²⁾; sin embargo, otros autores han utilizado Indometacina sin problemas secundarios⁽¹²⁴⁾. La Azopropazona se ha empleado debido a su efecto combinado analgésico-antiinflamatorio.

La evacuación del hemartros (artrocentesis) también es muy controvertida: mientras algunos autores la aconsejan en base a que acelera el período de recuperación articular⁽⁶⁶⁾, otros la desaconsejan⁽¹²⁴⁾. De hecho, no se ha investigado su papel con respecto a la artropatía a largo plazo^(1,149).

En nuestro Centro la artrocentesis no es utilizada, excepto en aquellos casos en los que se sospechó la existencia de una artritis séptica en pacientes HIV positivos.

Se debe tener en cuenta que, con el tratamiento sustitutivo, la hemartrosis común responde de forma adecuada en la gran mayoría de los casos^(198,276).

La rehabilitación es de gran importancia tras la desaparición del cuadro agudo; pueden utilizarse medios fisioterapéuticos (tracciones, movilizaciones) y fisiotécnicos (ultrasonidos, onda corta), siempre bajo la terapia sustitutiva adecuada⁽¹²⁰⁾.

La realización de movimientos activos se inicia lo antes posible para evitar futuras contracturas articulares y atrofas musculares por desuso^(26,97,114,167); algunas veces, las férulas y ortesis ayudan a evitar las citadas contracturas^(23,120).

En definitiva, la sustitución del factor deficitario sigue siendo el hecho principal del tratamiento, seguido de inmovilización en posición funcional; después, la terapia física prevendrá la producción de contracturas⁽¹¹⁵⁾.

TABLA 9

CLASIFICACIÓN RADIOLOGICA RECOMENDADA POR EL COMITÉ DE ORTOPEDAS EXPERTOS DE LA FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

Tipo de cambio	Hallazgo	Puntuación
OSTEOPOROSIS	Ausente	0
	Presente	1
EPÍFISIS AGRANDADAS	Ausente	0
	Presente	1
SUPERFICIE SUBCONDRA IRREGULAR	Ausente	0
	Parcialmente afectada	1
	Totalmente afectada	2
ESTRECHAMIENTO DEL ESPACIO ARTICULAR (EA)	Ausente	0
	EA>1 mm.	1
	EA<1 mm.	2
FORMACIÓN DE QUISTES SUBCONDRALES	Ausente	0
	1 Quiste	1
	>1 Quiste	2
EROSIONES EN LOS MÁRGENES ARTICULARES	Ausente	0
	Presente	1
INCONGRUENCIA DE LA SUPERFICIE ARTICULAR	Ausente	0
	Ligera.	1
	Pronunciada	2
DEFORMIDAD ARTICULAR (Angulación y/o desplazamiento entre los extremos óseos articulares)	Ausente	0
	Ligera.	1
	Pronunciada	2

Puntuación: 0-13 (0= articulación sana; 13= articulación máximamente afectada).

Otra forma de tratar la sinovitis hemofílica, además de estas medidas locales, ha sido la terapia sustitutiva profiláctica (tratamiento continuado): este método, iniciado por Brackmann⁽⁴¹⁾, ha sido seguido por otros muchos autores con resultados bastante alentadores^(24,197,217,219,246,251,278,321).

3.C.g.2. Sinoviortesis con isótopos radiactivos

Si una vez transcurridos los seis meses de tratamiento conservador sustitutivo (en función de las recomendaciones señaladas con anterioridad) la hemartrosis no es detenida, aparece la denominada sinovitis crónica hemofílica; este cuadro descrito es previo a la aparición de lesiones osteocartilaginosas que llegarían a provocar hallazgos radiográficos (artropatía hemofílica).

Se han utilizado dos tipos de técnicas terapéuticas ante la sinovitis crónica hemofílica cuando el tratamiento continuado o profiláctico con factor deficitario fracasa: la sinoviortesis y la sinovectomía quirúrgica.

La inyección de isótopos radiactivos (sinoviortesis) e inicialmente con ácido ósmico, se llevó a cabo en base a estudios previos con pacientes reumáticos^(147,293); desde entonces se contraindicaron en pacientes menores de ocho años de edad, debido al riesgo de lesionar tales articulaciones jóvenes⁽²²³⁾.

En la Tabla 10 se recogen los principales datos recogidos de la literatura con respecto al uso del ácido ósmico; su utilización ha sido abandonada a causa de los resultados poco satisfactorios.

Posteriormente, se inició el uso de isótopos radiactivos (¹⁹⁸Au e ⁹⁰Y); en 1971, Ahlberg⁽⁴⁾ utilizó ¹⁹⁸Au (oro coloidal) en solución de oro metálico estabilizado con gelatina; el tamaño de sus partículas es de 20 nm; emite radiaciones beta y gamma, y tiene una vida media de 2,7 días⁽³⁰⁾.

Diversas publicaciones recientes refieren resultados alentadores a largo plazo, por lo que continúa siendo una buena herramienta terapéutica en hemofilia^(199,268,280,282).

TABLA 10

RESULTADOS DE LA SINOVIOERTESIS CON ÁCIDO ÓSMICO

Autor	Año	Nº de Casos	Hemartrosis Post (%)			Evolución	
			D	d	l	c	l
MENKES ⁽²²⁴⁾	1973	26	15	30	55	+	
WITVOET ⁽³³⁹⁾	1983	18	33	17	50	+	
STORTJ ⁽³¹³⁾	1975	6	68			+	
GAMBA ⁽⁹²⁾	1981	12	33	27	40	+	
MAGALLÓN ⁽¹⁹⁵⁾	1979	10	30	10	60	+	
MAGALLÓN ⁽¹⁹⁸⁾	1985	10	0	30	70		+

Hemartrosis post. (%): Porcentaje de hemartrosis postinyección del ácido ósmico (D= desaparecen; d= disminuyen; l= igual). Evolución: c= a corto plazo; l= a largo plazo.

El itrio-90, preparado a base de iones de itrio unidos a una resina coloidal de intercambio iónico, también ha sido utilizado para el tratamiento de la sinovitis hemofílica; el tamaño de sus partículas es de 20 a 50 nm; emite radiaciones beta y su vida media es 2,6 días⁽⁷³⁾.

Más recientemente se ha utilizado el fósforo (³²P), con buenos resultados en un 80% de los casos⁽²⁶⁶⁻²⁶⁸⁾. De estos isótopos radiactivos suele utilizarse una sola dosis; se pueden inyectar varias articulaciones al tiempo, ya que su efecto no es aditivo⁽⁷³⁾.

La Tabla 11 resume los resultados de las principales series revisadas en la literatura.

El mecanismo de acción de los isótopos descritos es un efecto fibrótico sobre los vasos sinoviales, haciendo que las vellosidades agrandadas disminuyan de tamaño⁽⁷³⁾. Algún autor ha descrito el peligro de los efectos secundarios de los isótopos, en base a un posible daño sobre los cromosomas linfocitarios^(309,310).

Sin embargo, otros autores no han encontrado tales alteraciones^(4,38,321); así pues, parece que el riesgo de mutación genética es despreciable^(73,78,308,325).

En consecuencia, la sinoviortesis parece ser un procedimiento a tener en cuenta en los estadios de sinovitis de afectación hemofílica de rodilla⁽³²⁴⁾.

3.C.g.3. Sinovectomía quirúrgica

1. A cielo abierto

Esta técnica fue realizada a cielo abierto en hemofílicos en 1969 por Storti *et al.*⁽³¹⁰⁾; con posterioridad muchos autores la han llevado a cabo, demostrando que este procedimiento mejoraba eficazmente las hemartrosis, pero empeoraba el recorrido articular; además, la artropatía tiende a progresar a pesar de ello y existían complicaciones como las hemorragias postoperatorias^(37,117,123,141,160,171,183,202,241,283,284,317,320) (Figuras 15 y 16).

La Tabla 12 resume los principales hallazgos recogidos de la literatura.

TABLA 11

RESULTADOS DE LA SINOVIORTESIS CON Au-198 e Y-90

Autor	Año	Nº de Casos	Is	Hemartrosis Post (%)			AM	Evolución		LRX
				D	d	I		c	l	
AHLBERG ⁽⁴⁾	1977	27	Au	48	41	11	No	+		
MARTIN VILLAR ⁽²¹⁵⁾	1977	25	Au	59	12	27	No	+		
FDEZ. PALAZZI ⁽⁷⁷⁾	1977	10	Au	70		30	No	+		
ERKEN ⁽⁷²⁾	1979	18	Y	61		39	No	+	+	
AHLBERG ⁽⁵⁾	1979	30	Au	40	27	33	No		+	p
FDEZ. PALAZZI ⁽⁷⁸⁾	1979	20	Au	40	45	15	No	+		
OLIVARES ⁽²³⁶⁾	1979	18	Au+Y	44	44	12	No	+		
RUBIO ⁽²⁸⁶⁾	1979	30	Au+Y	50	24	26	No		+	
VALVERDE ⁽³²¹⁾	1979	45	Au+Y	57	22	21	No		+	
BOSCH ⁽³⁸⁾	1981	6	Au	17	83		No		+	p
ORTEGA ⁽²³⁸⁾	1981	49	Au	4	23	73	No		+	p
ERKEN ⁽⁷³⁾	1986	60	Y	100			No		+	p
HEIM ⁽¹²⁵⁾	1988	50	Y				No		+	
BERNTORP ⁽³⁰⁾	1988	21	Au	36	23	41	No		+	
MAGALLÓN ⁽¹⁹⁹⁾	1989	38	Au	27	67	6	No		+	

Is: Isótopo empleado (Au: ¹⁹⁸Au; Y: ⁹⁰Ytrio); Hemartrosis post. (%): % hemartrosis postinyección (n: no más hemartrosis; d: disminuyen; I: igual); Am: alteración de la movilidad; Evolución: c: a corto plazo, l: a largo plazo; Lrx: lesiones radiológicas (p: progresan).

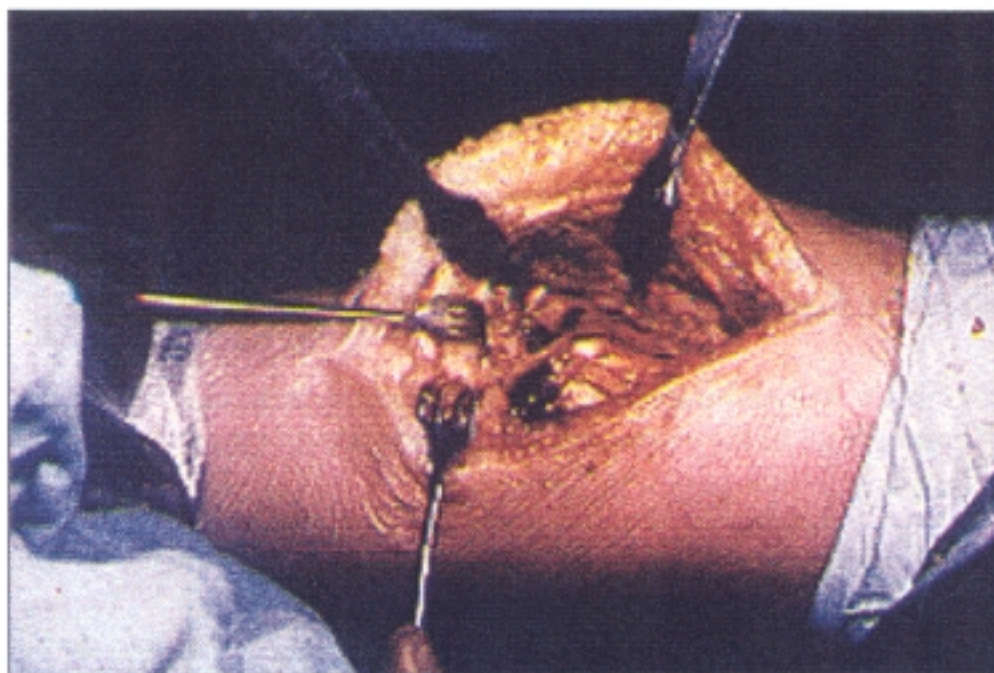


Figura 19. Imagen intraoperatoria de sinovectomía quirúrgica a cielo abierto.

4.A.b. Sinoviortesis con oro radiactivo (Au-198)

Esta técnica se practicó en treinta y ocho pacientes (38 rodillas), entre los años 1974 y 1976, sobre la base de las primeras experiencias realizadas con la sinovectomía quirúrgica, con el objetivo de evitar la pérdida de movilidad postoperatoria encontrada con el citado procedimiento.

La sinoviortesis con ^{198}Au consistió básicamente en la inyección lenta del mencionado isótopo radiactivo, bajo anestesia local a nivel de la interlínea articular de la rodilla, con una aguja fina, y tras comprobar su adecuada localización intraarticular.

La cantidad inyectada en la rodilla fue de 5 milicuries en los niños y de 10 milicuries en los pacientes adultos. Después del procedimiento se aplicó un vendaje compresivo, con reposo en cama durante tres días; a los siete días se realizó gammagrafía con el fin de comprobar si el isótopo quedaba recluido en el espacio articular.



Figura 20. Intenso hematoma postoperatorio del paciente de la Figura 19.

Antes de la sinoviortesis y durante tres días después, cada paciente recibió 40 unidades/kg de peso de concentrados del factor deficitario. La edad media de este grupo de pacientes fue de $14,55 \pm 4,78$ (rango 10 a 30). Treinta y tres pacientes sufrían hemofilia grave y sólo cinco moderada.

4.A.c. Sinovectomía quirúrgica artroscópica

La sinovectomía artroscópica se llevó a cabo en nueve pacientes, entre los años 1985-1986, aprovechando el auge que las técnicas de este tipo alcanzaron en la patología de rodilla. La técnica quirúrgica empleó anestesia general y manguito de isquemia de la extremidad, como es habitual en los métodos artroscópicos.

A través de, al menos, dos puertas de entrada (antero-externa, antero-interna) y mediante la utilización de sinoviotomos, la sinovial hipertrófica fue resecada de la manera más

TABLA 12
RESULTADOS DE LA SINOVECTOMÍA QUIRÚRGICA

Autor	Año	Nº de Casos	Hemartrosis Post (%)			F. Articular			Evolución	
			m	p	f	m	l	p	c	l
PARDO ⁽²⁴¹⁾	1972	5	100%				60%	40%	+	
PRIETOGRANDE ⁽²⁵⁰⁾	1972	23				58%	31%	11%	+	
WITVOET ⁽³³⁸⁾	1983	5	100%						+	
BUSSI ⁽⁵¹⁾	1974	9				11%	58%	33%	+	
STORTI ⁽³¹³⁾	1975	32	66%	28%	6%	55%	33%	12%		+
McCOLLOUGH ⁽²⁰²⁾	1977	8	100%			25%	25%	50%		+
MANUCCI ⁽²⁰⁹⁾	1977	15	53%	40%	7%			53%		+
CLARK ⁽⁵⁷⁾	1978	65	50%	25%	25%	14%	19%	67%		+
SNEPPEN ⁽³⁰²⁾	1978	23	63%	28%	11%	37%	37%	26%		+
VALVERDE ⁽³²¹⁾	1979	11	72%		28%		73%	27%		+
GAMBA ⁽⁹²⁾	1981	13		100%		40%	40%	20%		+
KAY ⁽¹⁸⁰⁾	1981	23	9%	74%	19%	22%	13%	66%		+
MARTÍN VILLAR ⁽²¹⁸⁾	1981	16	19%	69%	12%		44%	56%		+
BONI ⁽³⁷⁾	1981	20	50%	40%	10%	45%	23%	30%		+
STORTI ^(314,315)	1981/82	71	71%	58%	17%	51%	28%	21%		+
SCARPONI ⁽²⁹⁰⁾	1982	10	50%	25%	25%					+
TRALDI ⁽³²⁰⁾	1986	89								+
LACK ⁽¹⁷¹⁾	1986	13								+

Hemartrosis Post: Hemartrosis postquirúrgicas (= no; p= pocas; f= frecuentes); Función articular (m= mejor; l= igual; p= peor); Evolución (c= a corto plazo; l= a largo plazo).

SINOVITIS HEMOFÍLICA DE RODILLA



Figura 21. Imagen intraoperatoria de sinovectomía artroscópica.



Figura 22. Sinoviotomos utilizados a tal efecto.

Finalmente, la artrodesis de rodilla, o mejor, la artroplastia pueden llegar a ser necesarias^(189,242,262) con el fin de tratar los episodios más incapacitantes de las etapas finales de la artropatía.

En algunas ocasiones predomina la actitud de contractura en flexión de rodilla; esta deformidad puede ser tratada con métodos conservadores (tracción blanda, fisioterapia) en aquellos casos de leve deformidad.

Sin embargo, cuando la contractura sobrepasa los 20-30 grados, se precisará un alargamiento de los tendones del hueso poplíteo con capsulotomía posterior o una osteotomía supracondílea extensiva^(186-189,253,262,337) (Figura 18).

El tratamiento quirúrgico de los estadios avanzados de artropatía es muy complejo, e incluye una gran diversidad de intervenciones quirúrgicas, cuyas indicaciones resultan de gran complejidad^(56,68,100,135,140,142,146,187,188). Este estudio trata de la valoración de resultados tras procedimientos locales de destrucción sinovial, llevados a cabo -en todos los casos- tras el fracaso de los procedimientos generales de terapia sustitutiva de factor (a demanda o continuado).

La tendencia actual se basa en tratar de forma conservadora a los pacientes hemofílicos, de modo que sólo cuando fracasa la terapia sustitutiva general, a demanda o profiláctica, se tendrán en cuenta los procedimientos locales como la sinoviortesis o la sinovectomía^(87,89,173,194,200,242,243,277).

4. MATERIAL Y MÉTODO

Se han estudiado retrospectivamente, desde los puntos de vista clínico y radiológico, sesenta y cinco hemofílicos de grado severo y moderado, tipos A y B. El seguimiento medio fue de $14,87 \pm 3,85$ años (mínimo 5, máximo 18 años).

La edad media de los pacientes fue de $14,26 \pm 5,00$ (mínima 7, máxima 30 años). Teniendo en consideración los procedimientos locales destructores de la sinovial utilizados, se han considerado tres grupos de estudio.

4.A. MATERIAL

4.A.a. Sinovectomía quirúrgica a cielo abierto

Este procedimiento se llevó a cabo en un grupo de 18 pacientes (18 rodillas) entre los años 1973 y 1975; consistió en la realización bajo manguito de isquemia y anestesia general de una sinovectomía a cielo abierto, mediante un abordaje pararrotiliano interno amplio (Figura 19).

Los niveles del factor deficitario se mantuvieron entre el 70-100% durante los 3-5 primeros días del postoperatorio, para después mantenerlo al 30-50% durante 3-4 semanas más, para evitar hemorragias postoperatorias (Figura 20).

A los cinco días de la intervención se inició fisioterapia, a base de ejercicios isométricos, elevación del miembro operado, para después pasar a movilizaciones activas en el máximo grado de movilidad posible.

La edad media de los pacientes de este grupo fue $14,55 \pm 4,78$ (rango 10 a 30).

Con respecto al grado de enfermedad, catorce eran pacientes con enfermedad grave y cuatro con grado moderado de hemofilia.

SINOVITIS HEMOFÍLICA DE RODILLA

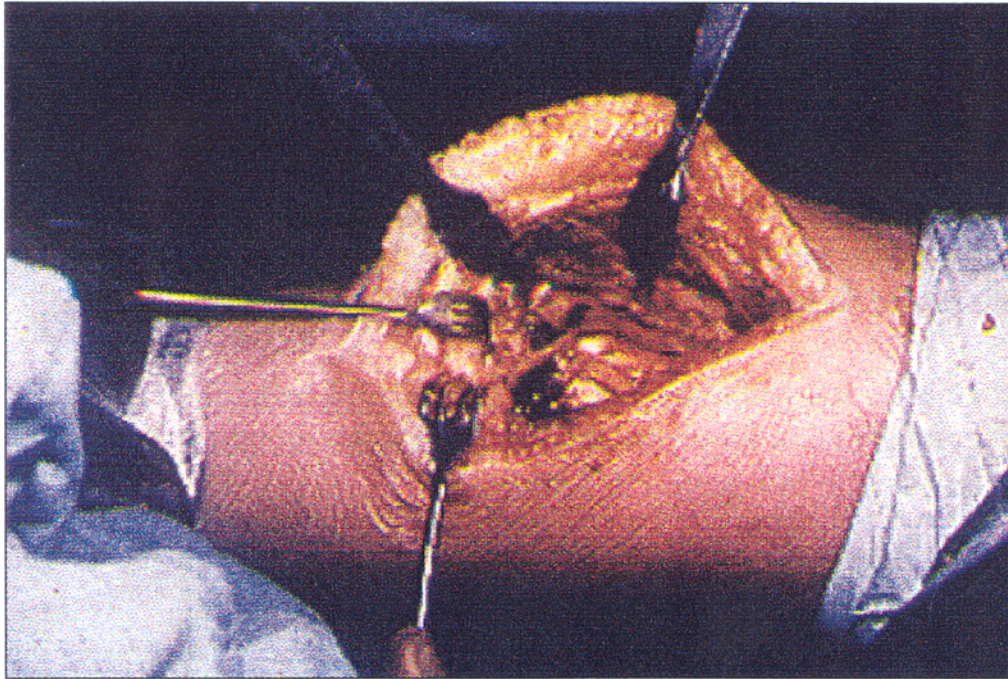


Figura 19. Imagen intraoperatoria de sinovectomía quirúrgica a cielo abierto.

4.A.b. Sinoviortesis con oro radiactivo ($Au-198$)

Esta técnica se practicó en treinta y ocho pacientes (38 rodillas), entre los años 1974 y 1976, sobre la base de las primeras experiencias realizadas con la sinovectomía quirúrgica, con el objetivo de evitar la pérdida de movilidad postoperatoria encontrada con el citado procedimiento.

La sinoviortesis con ^{198}Au consistió básicamente en la inyección lenta del mencionado isótopo radiactivo, bajo anestesia local a nivel de la interlínea articular de la rodilla, con una aguja fina, y tras comprobar su adecuada localización intraarticular.

La cantidad inyectada en la rodilla fue de 5 milicuries en los niños y de 10 milicuries en los pacientes adultos. Después del procedimiento se aplicó un vendaje compresivo, con reposo en cama durante tres días; a los siete días se realizó gammagrafía con el fin de comprobar si el isótopo quedaba recluido en el espacio articular.

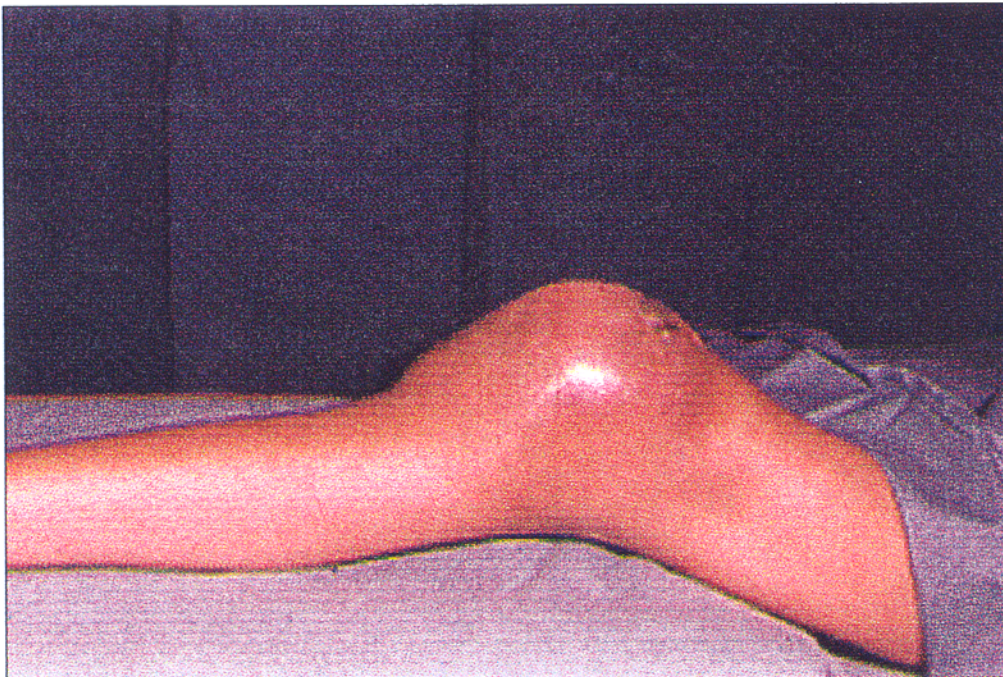


Figura 20. Intenso hematoma postoperatorio del paciente de la Figura 19.

Antes de la sinoviortesis y durante tres días después, cada paciente recibió 40 unidades/kg de peso de concentrados del factor deficitario. La edad media de este grupo de pacientes fue de $14,55 \pm 4,78$ (rango 10 a 30). Treinta y tres pacientes sufrían hemofilia grave y sólo cinco moderada.

4.A.c. Sinovectomía quirúrgica artroscópica

La sinovectomía artroscópica se llevó a cabo en nueve pacientes, entre los años 1985-1986, aprovechando el auge que las técnicas de este tipo alcanzaron en la patología de rodilla. La técnica quirúrgica empleó anestesia general y manguito de isquemia de la extremidad, como es habitual en los métodos artroscópicos.

A través de, al menos, dos puertas de entrada (antero-externa, antero-interna) y mediante la utilización de sinoviotomos, la sinovial hipertrófica fue resecada de la manera más

SINOVITIS HEMOFÍLICA DE RODILLA

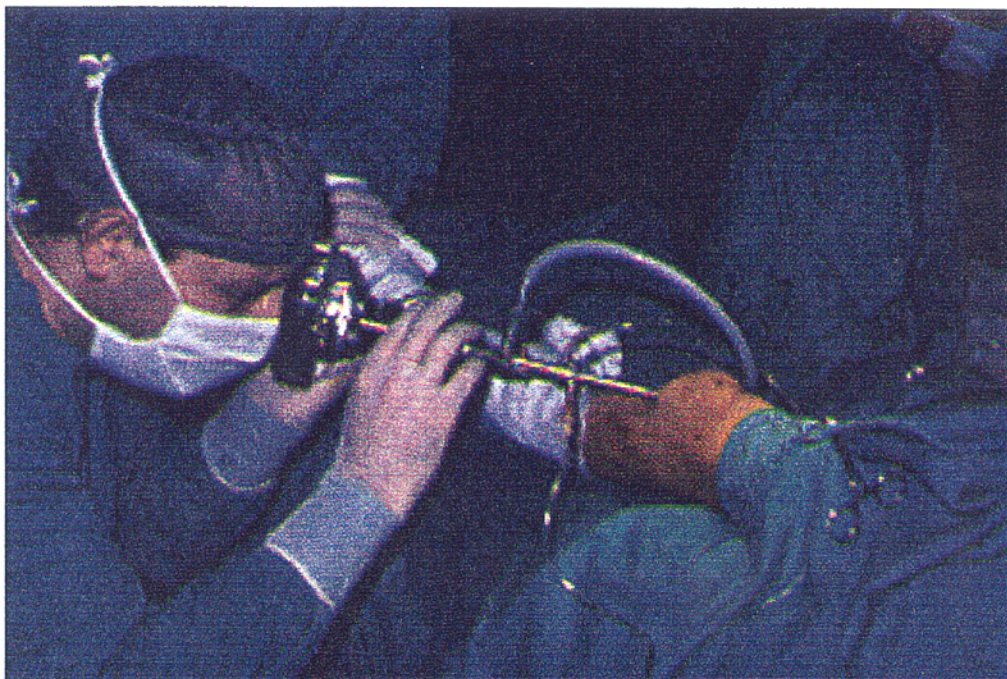


Figura 21. Imagen intraoperatoria de sinovectomía artroscópica.

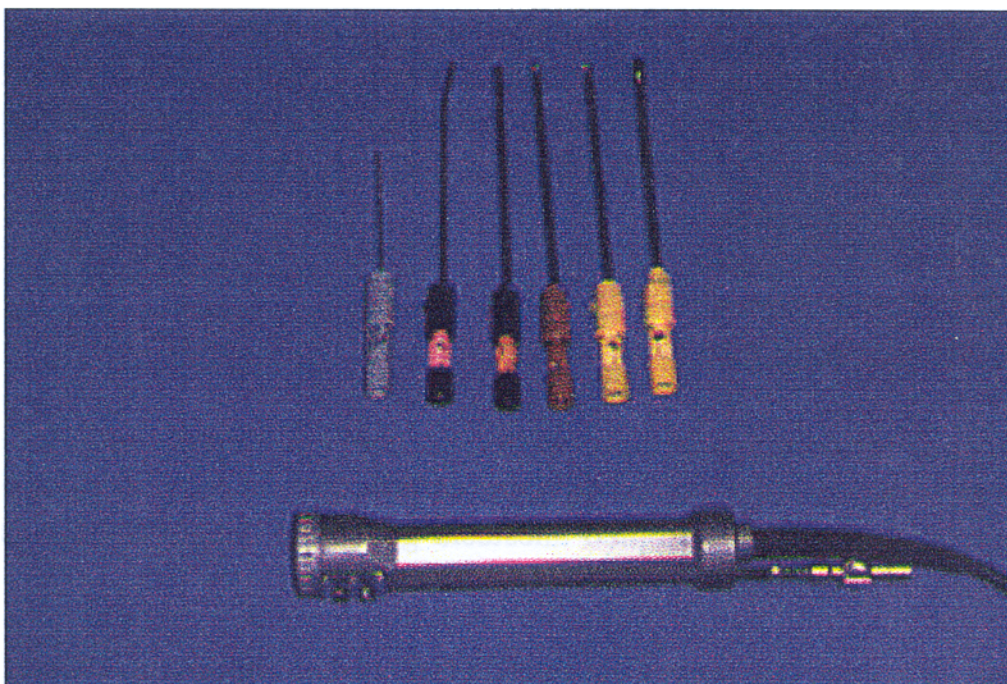


Figura 22. Sinoviotomos utilizados a tal efecto.

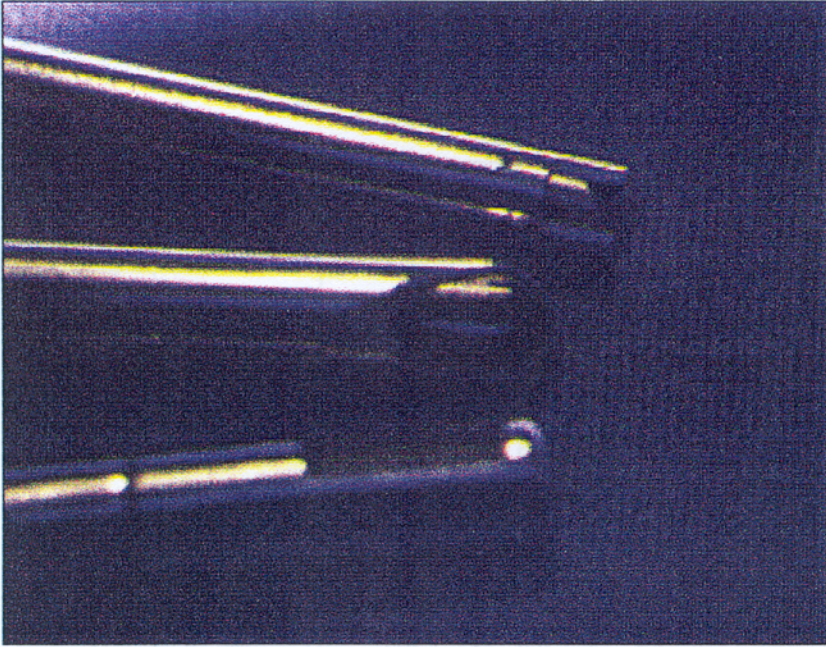


Figura 23. Visión cercana de los sinoviotomos utilizados en las sinovectomías artroscópicas de este estudio.



Figura 24. Columna de artroscopia.

completa posible y, tras la intervención, se colocó un vendaje compresivo; a los cuatro o cinco días de la artroscopia se iniciaron ejercicios isométricos; después se pasó a la movilización activa hasta el máximo grado de recorrido articular (Figuras 21, 22, 23 y 24).

Durante 3-5 días tras la intervención se mantuvieron unos niveles del 70-100% del factor deficitario, para después pasar al 30-50% a lo largo de 3-4 semanas más. La edad media de este tipo de pacientes fue de $3,44 \pm 2,29$ (rango 10 a 18). Las Tablas 13, 14 y 15 resumen las características del total de pacientes del estudio.

4.B. MÉTODO

4.B.a. Parámetros evaluados

Se han evaluado antes y después de los procedimientos descritos los cuatro parámetros clínicos establecidos por la Clasificación Recomendada por el Comité de Ortopedas

TABLA 13

SINOVECTOMÍA ABIERTA (1973-1975).

Caso	Grado	Tipo	Edad	Dolor	Hemartros	Baremo clínico	Baremo RX	Puntuación articular	Seguimiento (años)	Result.
1	G	A	15	2/0	2/1	3/1	3/9	10/5	16	R
2	M	B	14	3/0	2/0	2/1	2/8	10/9	18	R
3	G	A	11	2/0	2/0	3/1	1/6	8/7	17	R
4	G	A	10	3/0	2/0	7/1	0/1	8/2	16	B
5	G	A	13	2/0	2/0	1/1	5/11	10/12	17	M
6	G	A	10	3/0	2/0	3/1	0/8	8/9	16	M
7	G	A	12	2/0	2/0	3/1	1/2	8/3	16	B
8	G	A	11	2/0	2/0	1/1	5/11	10/12	17	M
9	G	A	11	2/0	2/0	2/2	4/9	10/11	18	M
10	G	A	20	2/0	3/0	2/2	7/7	14/9	18	R
11	G	A	17	2/0	3/0	2/1	4/5	11/6	17	R
12	G	B	17	2/0	2/0	2/1	4/5	10/6	16	R
13	G	A	15	2/0	3/0	3/2	0/8	8/10	17	R
14	G	A	30	1/0	2/1	2/2	13/13	18/16	17	R
15	G	A	15	2/0	3/1	3/2	8/11	15/14	18	R
16	G	A	12	2/0	2/0	1/1	5/11	10/12	18	M
17	M	A	12	3/0	2/0	3/1	0/8	8/9	17	M
18	M	B	17	2/0	2/0	1/1	5/11	10/12	16	R

Grado (Grado de hemofilia: G= Grave; M= Moderado); Tipo (tipo de hemofilia: A= Hemofilia A; B= Hemofilia B); Resultado (B= Bueno; R= Regular; M= Malo).

Expertos de la Federación Mundial de Hemofilia: *Dolor* (0 a 3), *Hemartrosis* (0 a 3), *Baremo clínico* (0 a 12) y *Baremo Radiológico* (0 a 13).

Estos parámetros han sido detallados en las Tablas 13, 14 y 15, junto con la Puntuación articular (suma de los cuatro parámetros señalados previamente para cada articulación), cuyo valor abarca de 0 a 31 puntos.

El efecto de los tratamientos (sinovectomía abierta, sinoviortesis con Au-198, y sinovectomía artroscópica) fue evaluado en base a las puntuaciones articulares de las distintas articulaciones tratadas.

4.B.b. Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se ha empleado el programa informático RSIGMA (de Moreau, L.M. Molinero, E. Fernández. (c) Horus Hardware, 1990).

Se creó una base de datos y se procedió al estudio descriptivo y analítico de los mismos empleando los siguientes tests estadísticos: Comparación de medias y proporciones, test de Wilcoxon, CHI-2, Mann-Witney, Regresión y correlación de variables.

SINOVITIS HEMOFÍLICA DE RODILLA

TABLA 14

Au-198 (1974-1976)

Caso	Grado	Tipo	Edad	Dolor	Hemartros	Baremo clínico	Baremo RX	Puntuación articular	Seguimiento (años)	Result.
1	G	A	17	3/0	3/1	4/3	6/7	16/10	16	B
2	M	B	10	2/0	3/2	2/0	3/3	10/5	17	R
3	G	A	14	2/0	2/0	3/1	3/3	10/4	17	B
4	G	A	7	3/0	2/0	7/1	0/1	8/2	15	B
5	G	A	19	2/0	2/0	2/2	8/10	14/12	16	R
6	G	A	20	1/0	3/0	1/2	10/12	15/14	16	R
7	G	A	9	2/0	2/0	3/1	1/6	8/7	17	R
8	G	A	9	3/0	2/0	4/2	1/7	10/9	17	R
9	G	A	30	1/0	2/1	2/2	13/13	19/16	15	R
10	G	A	8	2/0	3/1	3/1	1/1	9/3	15	B
11	G	A	14	2/0	2/1	3/1	3/3	10/5	17	R
12	G	B	14	2/0	2/0	3/1	3/4	10/5	16	R
13	G	A	7	2/0	2/0	3/1	0/0	7/1	16	B
14	G	A	7	3/0	3/0	3/1	0/0	9/1	17	B
15	G	A	8	2/0	3/0	4/1	1/2	10/3	15	B
16	G	A	21	2/0	3/0	2/2	7/7	14/9	15	R
17	M	A	13	3/0	2/0	2/1	2/8	10/9	17	R
18	M	B	11	2/0	2/0	3/1	1/2	8/3	16	B
19	G	A	15	2/0	2/0	2/2	6/9	12/11	16	R
20	G	A	8	2/0	3/0	3/1	0/4	8/5	17	R
21	G	A	8	2/0	2/0	3/1	0/4	7/5	17	R
22	G	A	12	2/0	2/2	4/1	3/7	11/10	15	R
23	G	A	11	2/0	3/0	3/1	2/4	10/5	15	R
24	G	A	8	3/0	2/0	3/1	0/8	8/9	17	M

Grado (Grado de hemofilia: G= Grave; M= Moderado); Tipo (tipo de hemofilia: A= Hemofilia A; B= Hemofilia B); Resultado (B= Bueno; R= Regular; M= Malo).

TABLA 14 (cont.)
 Au-198 (1974-1976)

Caso	Grado	Tipo	Edad	Dolor	Hemartros	Baremo clínico	Baremo RX	Puntuación articular	Seguimiento (años)	Result.
32	M	A	14	2/0	2/1	3/1	3/7	10/9	16	R
33	G	A	19	2/0	2/0	2/2	4/9	10/11	16	M
34	G	A	24	2/0	3/1	3/2	8/11	15/14	17	R
35	G	B	23	3/0	2/1	1/1	8/8	14/10	17	R
36	G	A	16	2/0	2/0	1/1	8/11	10/12	16	M
37	G	A	12	2/0	2/0	4/2	1/12	9/4	15	R
38	G	A	15	3/0	2/0	2/2	5/6	12/8	16	R
25	G	A	15	2/0	3/0	3/2	0/8	8/10	16	R
26	M	B	16	2/0	2/0	2/1	4/5	10/6	15	R
27	G	A	16	2/1	1/3	2/1	3/4	8/9	16	M
28	G	A	21	2/0	3/0	2/1	4/5	11/6	16	R
29	G	A	18	2/0	2/1	2/1	3/4	9/5	17	B
30	G	A	23	2/0	1/1	4/1	6/7	11/9	17	R
31	G	A	12	3/0	1/1	4/2	0/7	8/10	15	M

Grado (Grado de hemofilia: G= Grave; M= Moderado); Tipo (tipo de hemofilia: A= Hemofilia A; B= Hemofilia B);
 Resultado (B= Bueno; R= Regular; M= Malo).

TABLA 15

SINOVECTOMÍA ARTROSCÓPICA (1985-1986)

Caso	Grado	Tipo	Edad	Dolor	Hemartros	Baremo clínico	Baremo RX	Puntuación articular	Seguimiento (años)	Result.
1	G	A	12	2/0	2/1	2/1	3/9	9/5	6	B
2	G	A	14	3/0	2/0	2/2	5/6	12/8	6	R
3	G	B	14	3/0	2/0	7/1	0/1	8/2	5	B
4	G	A	18	2/0	3/0	2/1	4/5	11/6	5	R
5	M	A	12	2/0	2/0	3/1	0/0	7/1	6	B
6	G	A	15	2/0	2/0	1/1	5/11	10/12	6	M
7	G	A	12	2/0	2/0	3/1	1/2	8/3	6	B
8	G	A	10	2/0	2/0	3/1	3/3	10/4	5	B
9	G	A	14	2/0	2/0	3/1	1/2	8/3	5	B

Grado (Grado de hemofilia: G= Grave; M= Moderado); Tipo (tipo de hemofilia: A= Hemofilia A; B= Hemofilia B);
Resultado (B= Bueno; R= Regular; M= Malo).

5. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 65 pacientes afectos de hemofilia. El seguimiento medio ha sido de 14,87 años (máximo 18 y mínimo 5). Los procedimientos realizados fueron: sinoviortesis en 38 casos (58,46%), sinovectomía artroscópica en 9 casos (13,84%) y sinovectomía abierta en 18 (27,69%).

La hemofilia era del tipo A en 58 pacientes (89,28%) y del tipo B en 7 (10,77%).

El grado de la enfermedad fue moderado en 10 pacientes (15,38%) y grave en 55 (84,61%).

La edad media de los pacientes fue de 14,26 años (máxima 30 y mínima 7).

Los resultados obtenidos con las diversas técnicas se basaron en comparaciones entre la Puntuación articular (PA) en la primera y última evaluación.

Una disminución mayor de cinco puntos se consideró como un resultado bueno; un descenso de PA igual o menor a cinco se evaluó como resultado regular y, finalmente, se consideró un resultado malo cuando la PA se incrementó (Tabla 16).

Una vez realizada la tabla de contingencia se aplicó el test de la Chi-2, comprobándose que existe una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los resultados obtenidos y el procedimiento empleado. Esto significa que el tipo de tratamiento aplicado influye en la calidad del resultado obtenido. Esta relación se confirma con el test de Wilcoxon.

El análisis estadístico (comparación de medias) del resultado obtenido para cada tipo de tratamiento demuestra que los mejores resultados se obtienen mediante la sinovectomía artroscópica. En el grupo tratado mediante sinoviortesis se obtienen también buenos resultados, mientras que la sinovectomía abierta presenta los peores resultados ($p < 0,05$).

Utilizando la comparación entre proporciones, encontramos que:

TABLA 16

RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO

Año	Procedimiento	Resultados			Total
		Bueno	Regular	Malo	
1973-1975	Sinovectomía abierta N= 18	N= 2 11%	N= 10 55,5%	N= 6 33,5%	N= 18 100%
1974-1976	Sinovioloresis Au-198 N= 38	N= 9 23,6%	N= 24 63,2%	N= 5 13,2%	N= 38 100%
1985-1986	Sinovectomía artroscópica N= 9	N= 6 66,6%	N= 2 22,2%	N= 1 11,2%	N= 9 100%
					N= 65

- Se obtienen buenos resultados con frecuencia significativamente mayor en la sinovectomía artroscópica que en la sinoviortesis ($p < 0,05$) y en la sinovectomía abierta ($p < 0,01$), no encontrándose diferencias significativas entre estas dos técnicas.

- Se obtienen resultados regulares en proporción significativamente menor en la sinovectomía artroscópica que en la sinoviortesis ($p < 0,05$) y casi significativamente menor que en la sinovectomía abierta ($p < 0,1$). Entre estos dos tratamientos no se encuentran diferencias significativas.

- No hay diferencias significativas en la proporción de resultados malos en las tres técnicas.

Para analizar la existencia o no de una mejoría tras el tratamiento, se aplicó el test de Wilcoxon, así se comprobó que todos los parámetros estudiados mejoran (dolor, hemartros, clínica, radiología). Estos resultados son válidos para los tres procedimientos: sinovectomía abierta ($p < 0,05$), sinovectomía artroscópica ($p < 0,05$) y sinoviortesis ($p < 0,001$).

En cuanto a la puntuación global se obtiene una mejoría estadísticamente significativa, tanto en los pacientes tratados mediante sinovectomía artroscópica ($p < 0,05$) como en aquéllos tratados con sinoviortesis ($p < 0,001$). En los pacientes tratados mediante sinovectomía abierta no se detecta una mejoría significativa.

Por medio del test de comparación de muestras se obtienen los siguientes resultados:

- No existe diferencia significativa entre el grado de mejoría del dolor tras aplicar cualquiera de los tres procedimientos.

- La mejoría del hemartros es ligeramente menor en los enfermos sometidos a sinoviortesis.

- La evolución radiológica es mejor tras la sinovectomía artroscópica que tras la sinoviortesis, evolucionando peor los enfermos sometidos a sinovectomía abierta.

- La evolución clínica es ligeramente mejor tras la sinovectomía artroscópica, intermedia tras la sinoviortesis y peor tras la sinovectomía abierta.

SINOVITIS HEMOFÍLICA DE RODILLA

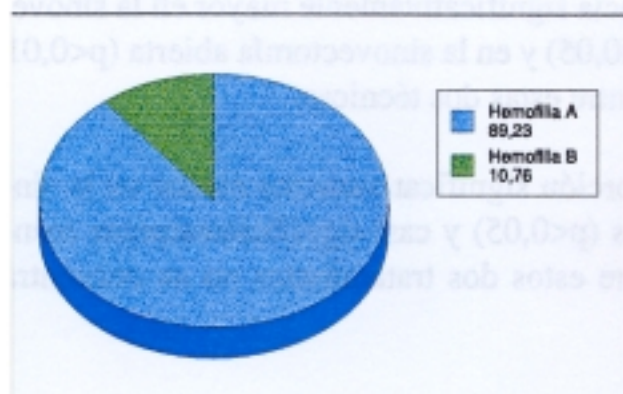


Figura 25. Tipos de hemofilia de este estudio (en porcentaje).

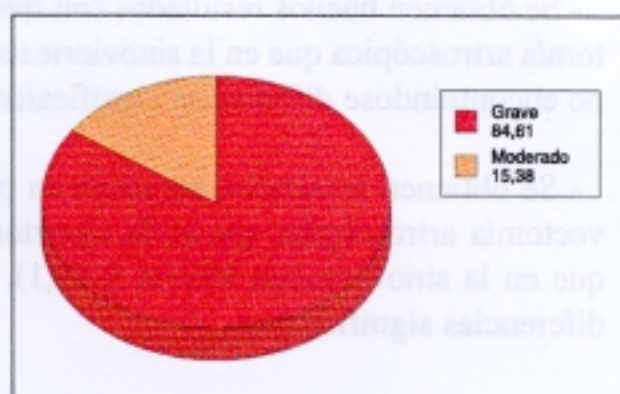


Figura 26. Gravedad de la hemofilia en los pacientes de este estudio (en porcentaje).

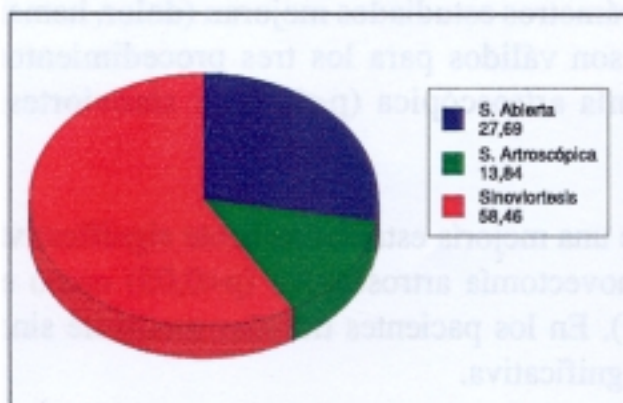


Figura 27. Tipos de sinovectomía empleados (en porcentaje)

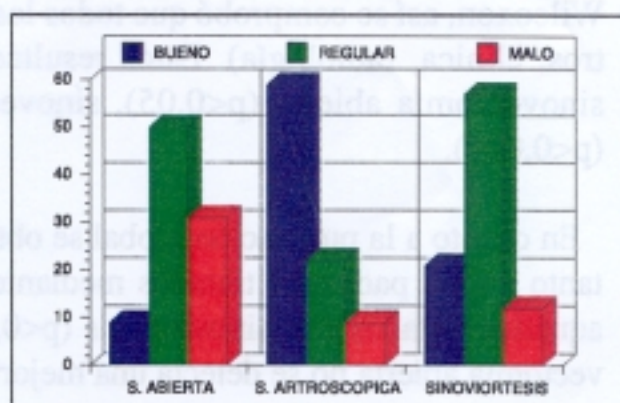


Figura 28. Resultados en relación al tipo de sinovectomía empleada.

- La diferencia entre puntuación inicial y final tras la sinovectomía artroscópica es considerablemente mayor que en la sinoviortesis y ésta, a su vez, es considerablemente mayor que en la sinovectomía abierta.

Aplicando el test de la Chi-2 (confirmado con el test de Mann-Whitney) para ver la posible relación entre los resultados obtenidos y la gravedad de la hemofilia, se comprueba que no existe relación significativa entre estas variables. El grado de la hemofilia (porcentaje de factor) no influye en los resultados. Las Figuras 25, 26, 27 y 28 muestran un resumen del estudio estadístico realizado.

6. DISCUSIÓN

El deterioro progresivo de las articulaciones y, especialmente de la rodilla, se inicia con el primer episodio de hemartros espontáneo, pero el factor que facilita las recidivas es, sobre todo, la sinovial patológica, engrosada, friable e hiperhémica. Debido a esto, y desde que Storti describiera, en 1969, la sinovectomía como método para evitar los sangrados articulares sucesivos, se había aceptado como un procedimiento adecuado para disminuir la frecuencia de los episodios de hemartros y prevenir el rápido deterioro articular.

Por desgracia, las complicaciones debidas a la cirugía no eran despreciables y, con frecuencia, la mejoría se obtenía a costa de una importante disminución del recorrido articular, no siendo raras las hemorragias postoperatorias cuando se disminuía el nivel de factor circulante. Por esta causa, se buscaron otras técnicas para provocar la destrucción de la membrana sinovial patológica, sin los riesgos descritos, como métodos químicos (ácido ósmico), radiactivos (oro, fósforo, etc.) o quirúrgicos poco invasivos (artroscópicos).

En los pacientes que hemos revisado, además de los resultados diferentes que describimos en esta Tesis, parece existir una característica común: el deterioro articular generalizado que, en mayor o menor grado, les afecta a todos, y que probablemente se deba a una característica propia de su enfermedad.

Estos métodos destructivos de la sinovial patológica, tienen utilidad para prevenir las recurrencias localmente, pero la enfermedad hemofílica y su deterioro articular progresivo debe tratarse de forma sistémica. Vamos a discutir algunos aspectos particulares de cada uno de los grupos estudiados:

6.A. Grupo de tratamiento isotópico (Sinoviortesis)

La inyección de sustancias radiactivas en las articulaciones de los pacientes hemofílicos ha demostrado ser eficaz en una amplia variedad de estudios.

Antes del empleo de tales sustancias, el ácido ósmico fue utilizado con éxito moderado, motivo por el que fue finalmente abandonado (Tabla 10). Posteriormente, algunos investigadores suecos fueron los iniciadores del uso de oro radiactivo (^{198}Au) para tales fines⁽⁵⁾; desde entonces, el oro coloidal fue profusamente empleado para frenar la sinovitis crónica de rodilla con resultados alentadores (Tabla 11).

En este estudio se ha demostrado la utilidad de este producto para frenar el desarrollo de la artropatía hemofílica de rodilla de forma significativa, entendida desde el punto de vista de la puntuación articular.

Así pues, los resultados de esta investigación confirman a largo plazo la utilidad del oro radiactivo como herramienta terapéutica en el tratamiento de la patología hemofílica de rodilla.

6.B. Grupo de tratamiento quirúrgico (Sinovectomía a cielo abierto)

Hace años, algunos investigadores italianos⁽³¹⁰⁾ iniciaron el uso de la sinovectomía quirúrgica de rodilla en articulaciones hemofílicas. Los resultados iniciales fueron alentadores, aunque posteriormente otras publicaciones señalaron la pérdida de movilidad articular como una seria complicación de esta técnica (Tabla 12).

Este estudio ha constatado que el procedimiento citado no mejora de forma significativa la puntuación articular a largo plazo, por lo que la sinovectomía quirúrgica no suele ser empleada ahora para este tipo de patología.

No obstante debe señalarse que, a corto plazo, es una técnica que mejora la sintomatología sufrida por estos pacientes, aunque en nuestra Unidad de Hemofilia es raramente recomendada.

6.C. Grupo de Sinovectomía artroscópica

Desde el advenimiento de las técnicas de artroscopia, que permiten actuar en el interior de la rodilla a través de pequeñas incisiones, la sinovectomía de dicha articulación fue

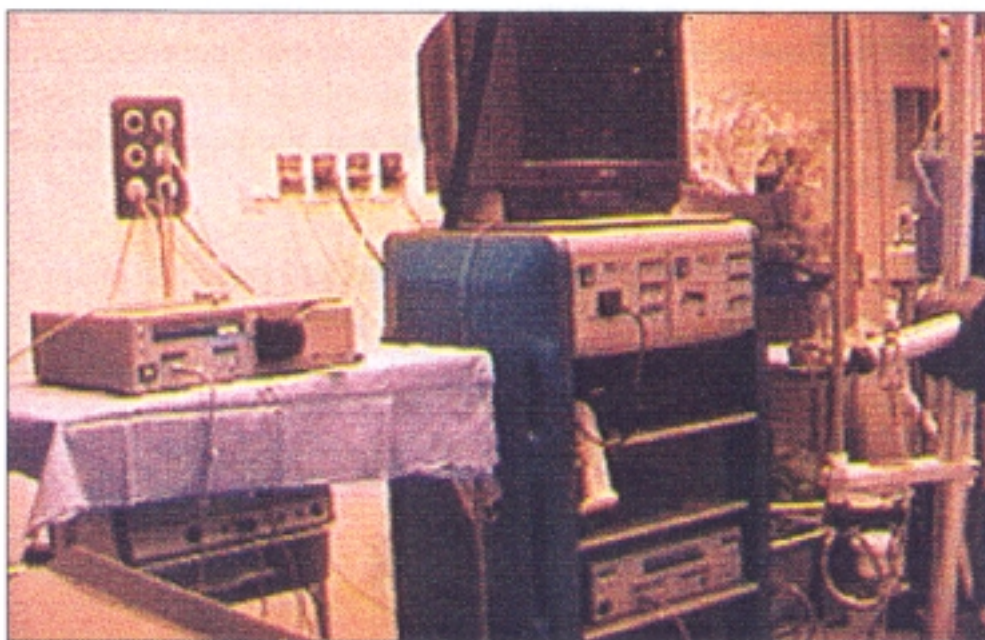


Figura 29. Instrumental artroscópico contemporáneo, de mayor precisión y complejidad al utilizado en este estudio.

practicada en pacientes hemofílicos con el fin de tratar de evitar la pérdida de movilidad articular post-operatoria^(18,164,165,183,331-334).

En nuestro Centro, y a la luz de los resultados obtenidos en este estudio, la sinovectomía artroscópica es aconsejada sobre la sinovectomía a cielo abierto en aquellos casos que no respondan a tratamientos más conservadores. En definitiva, esta técnica parece ser de gran utilidad en el tratamiento de la sinovitis crónica de rodillas hemofílicas.

Finalmente conviene resaltar cómo los procedimientos locales de tratamiento de la sinovitis crónica hemofílica de rodilla, investigados en este estudio, globalmente entendidos, son de utilidad para tal tipo de patología siendo, sin embargo, la sinovectomía quirúrgica poco eficaz y posteriormente, en orden creciente de utilidad, la sinoviortesis y la sinovectomía artroscópica.

Hoy en día se están utilizando isótopos radiactivos de calidad superior al oro; entre ellos destacan el itrio-90 y el fósforo-32. Tal vez con estos tipos de materiales, la sino-

vectomía isotópica pueda ser de igual utilidad que la sinovectomía artroscópica. Al fin y al cabo, la técnica artroscópica exige la realización de una intervención quirúrgica; por el contrario, la sinoviortesis radiactiva comporta simplemente la inyección intraarticular con anestesia local de un producto, con la ventaja que ello puede conllevar en este tipo tan difícil de patología.

Sin embargo, los isótopos radiactivos tienen un peligro potencial sobre el organismo, que aunque no ha sido evidenciado a largo plazo, pudiera ser puesto de manifiesto en períodos de tiempo todavía más largos. Asimismo, las modernas técnicas de artroscopia que utilizan nuevo instrumental como la bomba de presión y nuevos sinoviotomos de alta velocidad mejorarán los resultados (Figura 29).

7. CONCLUSIONES

1. El tratamiento aplicado influye en el resultado obtenido.
2. Los mejores resultados se obtienen mediante la sinovectomía artroscópica. Los resultados de la sinoviortesis son también buenos, mientras que la sinovectomía abierta presenta los peores resultados.
3. En general, existe una mejoría del dolor, hemartros, clínica y radiología de los pacientes tras el tratamiento con cualquier método.
4. La puntuación global mejora tras la sinovectomía artroscópica y la sinoviortesis. No parece mejorar tras la sinovectomía abierta.
5. El hemartros, la radiología, la clínica y la puntuación global mejoran más tras la sinovectomía artroscópica que tras la sinoviortesis con oro radiactivo o la sinovectomía abierta. El dolor mejora con los tres tratamientos por igual.
6. El grado de hemofilia no influye en los resultados del tratamiento quirúrgico.

8. RESUMEN

Se estudian 65 rodillas hemofílicas en igual número de pacientes afectados por los primeros estadios de afectación articular, en forma de sinovitis crónica. Dichas articulaciones fueron tratadas con procedimientos locales destructores de la sinovial (sinoviortesis y sinovectomía); la indicación para estas técnicas fue el fracaso de las medidas terapéuticas sistémicas (sustitución del factor deficitario) tras seis meses de tratamiento. Los procedimientos destructores fueron históricamente empleados: primero, la sinovectomía quirúrgica (18 casos); después, la sinoviortesis con isótopos radiactivos (38 casos); y finalmente, la sinovectomía artroscópica (9 casos).

Este trabajo tiene como objeto conocer los resultados a largo plazo de estos tres grupos de técnicas locales, en base a la diferencia de la puntuación articular PA (clasificación COE-FMH), el año de la recepción del tratamiento y el año de la valoración final.

Los resultados fueron considerados buenos cuando la PA descendió >5 puntos, regulares si disminuyó 5 puntos, y malos cuando la PA se incrementó en alguna medida.

En base a dicha clasificación, la sinovectomía quirúrgica produjo dos resultados buenos (11%), diez regulares (55,5%) y seis malos (33,5%); la sinoviortesis con ^{198}Au proporcionó 9 resultados buenos (23,6%), 24 regulares (63,2%) y 5 malos (13,2%). Finalmente, la sinovectomía artroscópica produjo seis resultados buenos (66,6%), dos regulares (22,2%) y uno malo (11,1%).

Estos resultados indican la utilidad de la sinovectomía artroscópica para el tratamiento de la sinovitis hemofílica de rodilla; la sinoviortesis es un procedimiento de calidad intermedia y, por último, la sinovectomía quirúrgica proporciona unos resultados poco satisfactorios, debidos especialmente a la notable pérdida de movilidad que se origina tras su realización. La introducción de nuevos isótopos (itrio-90 y fósforo-32) podría igualar la eficacia de la sinovectomía artroscópica. Actualmente se están llevando a cabo estudios prospectivos al respecto, con intención de lograr el método más eficaz para el tratamiento de la sinovitis crónica hemofílica de rodilla.

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS
TITULADA *Resultados de diferentes factorien-*
tos locales de la simonitis crónica hemipilar de redilla

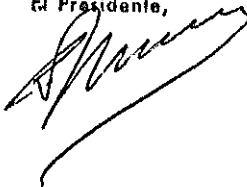
DE LA QUE ES AUTOR DON *Enrique*

Guillermo Andujar

OBTUVO POR ^{UNANIMIDAD} ~~MAYORIA~~ LA CALIFICACION DE *APTO CUM LAUDE*

Madrid, *17* de *diciembre* de 19 *96*

El Presidente,



El Vocal,



El Vocal,



El Secretario,



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Abilgaard, Ch.F.: Current concepts in the management of hemophilia. *Sem Hemat*, 1975; 12: 223.
2. Ahlberg, A.: Haemophilia in Sweden. VII: Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of hemophilia A and B. *Acta Orthop Scand*, 1952; (Suppl.) 77: 693.
3. Ahlberg, A.: Haemophilia in Sweden. VII: Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of hemophilia A and B. *Acta Orthop Scand*, 1965; (Suppl.) 77: 1.
4. Ahlberg, A.: Sinoviorthese avec l'or radioactif dans l'hémophilie. *Rev Rhum*, 1977; 44: 41.
5. Ahlberg, A.; Petterson, H.: Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand*, 1979; 10: 513.
6. Aledort, L.M.: Definition of comprehensive care. En: *Proceedings of II International Symposium on Hemophilia Treatment*. Ed Board 2nd ISHT. Tokyo, 1981: 1.
7. Aledort, L.M.: Home care in the United States. En: *Proceedings of II International Symposium on Hemophilia Treatment*. Ed Board 2nd ISHT. Tokyo, 1981: 59.
8. Aledort, L.M.: The disease. Hematologic considerations. Past and present. En: *Diagnostic imaging in Hemophilia*. Petterson, H.; Gilbert, M.S. (eds.). Springer Verlag, Berlín, 1985: 1.
9. Alonso Gómez, J.: Los hemofílicos vivimos actualmente momentos de intranquilidad. *Tribuna Médica*, 1989; 1240: 16.
10. Allain, J.P.: Management of hemophilia in France. *Thromb Haemost*, 1976; 35: 553.
11. Allain, J.P.; Fromel, D.: Antibodies to f. VIII. Patterns of immune response to f. VIII in hemophilia A. *Blood*, 1976; 47: 973.
12. Allain, J.P.: Treatment of hemophilia at home. *Nouv RF Hemat*, 1977; 18: 677.
13. Allain, J.; Gazengel, C.; et al.: Clinical evaluation of a heat-treated high-purity factor VIII concentrate. *Res Clin Lab*, 1986; 16: 245.
14. Allain, J.P.: Prevalence of HTLV-III/LAV antibodies in patients with hemophilia and in their sexual partners in France. *Centre Natl de Transfusion Sanguine*, 1986; 315: 517.

15. Andes, W.A.; Edmunds, J.D.; Walker, P.D.; Wulff, K.M.: Hemophilic arthropathy. An immunological study of the synovium. *Clin Res*, 1982; 30: 846.
16. Andrade, J.R.; Grant, C.; Dixon, A.S.J.: Joint distension and reflex muscle inhibition in the knee. *J Bone Joint Surg*, 1965; 47A: 313.
17. Antonorakis, S.E.; Kazazian, H.H. Jr.: The molecular basis of hemophilia (factor VIII deficiency) in man; progress report from the John Hopkins University Hemophilia Project. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 1.
18. Aritoni, H.: Arthroscopic synovectomy of the knee joint with electric resectoscope. *Scand J Haematol (Suppl 40)*, 1984; 33: 237.
19. Aronstam, A.; Browne, R.S.; Wassef, M.; Hamad, Z.: The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe hemophiliacs. *J Bone Joint Surg*, 1983; 65B: 19-23.
20. Aronstam, A.; Rainsfad, S.G.; Painter, M.J.: Patterns of bleeding in adolescents with severe hemophilia A. *Br Med J*, 1979; 1: 467.
21. Arnold, W.D.; Hilgartner, M.W.: Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg*, 1977; 59A: 287.
22. Aspelin, P.; Petterson, H.; Sigurjonson, S.; Nilsson, I.M.: Ultrasonography examination of muscle hematomas in hemophiliacs. *Acta Radiol*, 1984; 25: 513.
23. Atkins, R.M.; Henderson, M.A.; Duthie, R.B.: Joint contractures in the hemophiliacs. *Clin Orthop*, 1987; 219: 97.
24. Aznar, J.A.; Miranda, L.; Espinosa, C.; Querol, F.; Martín, G.; Marty, M.L.: Protocolo de tratamiento profiláctico ortopédico rehabilitador de las hemartrosis de la hemofilia. *Sangre*, 1982; 27: 156.
25. Azorín, L.; Marqués, F.; Gomar, F.: Morphology of hemophilic joints. En: *Orthopedic problems in hemophilia*. Döhring, S.; Schulitz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 12.
26. Baron, C.: Physical therapy: A means of promoting healthy lifestyles. *Canada Hemophilia Foundation*, 1980: 1.
27. Barthels, M.; Sens, B.; Freund, M.: Haemostaseological management of hemophiliacs. En: *Orthopaedic problems in hemophilia*. Döhring, S.; Schulitz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 63.
28. Battistella, L.R.; Sobrinho, J.B.R.: Electromyography in hemophilic patients. En: *Orthopaedic problems in hemophilia*. Döhring, S.; Shulitz, K.P. (eds). Z Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 26.

29. Benz, H.J.: The development of ephyses in hemophilic arthropathy of the elbow. *RÖFO*, 1980; 133: 305.
30. Berntorp, E.; Lofquist, T.; Petterson, C.: Long-term experience with colloid 198 Au synoviortheses in hemophiliacs with inhibitor. XVIII International Congress of the World Federation of Hemophilia. Madrid, 1988: 3.
31. Berthier, A.; Fauchet, R.; Geneter, N.; Pommereuil, M.; Chamaret, S.; Fonlupt, J.; Gueguen, M.; Ruffault, A.: Transmissibility of human immunodeficiency virus in haemophilic and non-haemophilic children living in a private school in France. *The Lancet*, 1986: 598-601.
32. Bigby, T.D.; Curtis, J.L.; Margolskee, D.: The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1986; 133: 515-518.
33. Biggs, R.: Plasma concentrations of factor VIII and factor IX and treatment of patients who do not have antibodies against these factors. En: *The treatment of hemophilia A and B and Von Willebrandt disease*. Biggs, R. (ed). Blackwell, Oxford, 1978: 110.
34. Biggs, R.: Hemophilic treatment in United Kingdom from 1969 to 1974. *Br J Haemat*, 1977; 35: 487.
35. Bittscheid, W.; Hofmann, P.; Schumpe, G.: Elektromyographische Untersuchungen an der Oberschenkelmuskulatur der hemophilen beim Kniegelenkserguss. *Z Orthop*, 1978; 116: 56.
36. Boone, D.C.: Common musculo-skeletal problems and their management. En: *Comprehensive management of hemophilia*. Boone, D.C. (ed.), Davis, F.A. Philadelphia, 1976: 53.
37. Boni, M.; Ceciliana, L.: La sinovectomía nella artropatia emofilica del ginocchio. *Tecnica chirurgica, indicazioni, risultati*. En: *Tratamiento de las lesiones hemofílicas del aparato locomotor*. Palazzi, F.F. (ed). Schatauer Verlag. Stuttgart, 1981: 197.
38. Bosch, P.J.; Van de Put, L.B.; Boerboon, A.M.; Geerdink, P.J.: Radio synoviorthesis in hemophilic joint disease. *Z Rheumatol*, 1981; 40: 237.
39. Brackmann, H.H.: Induced immunotolerance in factor VIII inhibitor patients. *Prog Clin Biol Res*, 1986; 150: 181-195.
40. Brackmann, H.H.; Hofmann, P.; Egli, H.: Current management of hemophilia, including self treatment. En: *Proceedings of 1st International Symposium on Hemophilia Treatment*. Ed Board 1st ISHT. Japón, 1981: 1.
41. Brackmann, H.H.; Hofmann, P.; Etzel, F.; Egli, H.: Home care of hemophilia in West Germany. *Thromb Haemost*, 1976; 35: 544.

42. Brackmann, H.H.; Gormsen, J.: Massive factor VIII infusion in haemophiliac with factor VIII inhibitor, high responder. *Lancet*, 1977; 2: 988 (letter).
43. Brandt, N.J.: Organization of forebyggelse of behandling. *Ugeskr Laeger*, 1979; 141: 1300.
44. Brettler, D.B.: AIDS and hemophilia in the United States. XVII International Congress of the World Federation of Hemophilia. Madrid, 1988: 3.
45. Brettler, D.B.: US experience with porcine concentrate. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 57.
46. Britten, A.F.H.: Hemophilic centers. *JAMA*, 1979; 241: 2062.
47. Brotton, M.; Harrison, J.; Abilgaard, C.F.: Early treatment of hemophilic hemarthrosis with minimal dose of new factor VIII concentrates. *J Pediatr*, 1974; 85: 245.
48. Brown, I.S.; Toolis, F.; Prescott, R.J.: Hemophilic arthropathy. A ten year radiologic and clinical study. *Scott Med J*, 1982; 27: 279.
49. Brownlee, G.G.; Rizza, C.R.: Clotting factor VIII cloned. *Nature*, 1984; 312: 307.
50. Bruster, H.Th.; Kunt, B.M.E.: Cryoprecipitate treatment in hemophiliacs. Single donor technique in factor VIII therapy. *Orthopaedic problems in hemophilia*, Döhring, S.; Schulitz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 75.
51. Bussi, L.; Silvello, L.; Baudo, I.; De Cataldo, P.: Results of synovectomy of the knee in hemophilia. *Excerpta Medica International (Congress serie número 356)*, 1974: 89.
52. Caffey, J.; Schlesinger, E.R.: Certain effects of hemophilia on the growing skeleton. Some roentgenographic observations on overgrowth and dysgenesis of the epiphyses associated with chronic hemarthrosis. *J Pediatr*, 1940; 16: 549.
53. Cambouroglou, G.; Papathanassiou, B.; Koutoulidis, C.; Bossinakou, I.; Mandalaki, T.: Haemophilic arthropathy surveyed with a whole-body gamma-camera scintigraphy. *Acta Orthop Scand*, 1976; 47: 607.
54. Carnelli, V.; Gomperts, E.; Friedman, A.; et al.: Assessment for evidence of non A-non B hepatitis in patients given n-heptane-suspended heat-treated clotting factor concentrates. *Thromb Res*, 1987; 46: 827-834.
55. Cash, J.D.: International forum: Can a national all voluntary blood transfusion service by adequate blood component therapy cover actual future needs of AHF? *Vox Sang*, 1976; 47: 607.
56. Caverll, J.E.; Duthie, R.B.: Management of the hemophilic knee. En: *Surgery of the knee*. Insall, J.N. (ed). Churchill Livingstone, New York, 1984: 743.

57. Clark, M.W.: Knee synovectomy in hemophilia. *Orthopedics*, 1978; 1: 285.
58. Colombo, M.; Carnelli, V.; Gazengel, C.; et al.: Transmission of non-A non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate. *Lancet*, 1985; 2: 1-4.
59. Conte, J.E. Jr., Hollander, H.; Golden, J.A.: Inhaled or reduced-dose intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Int Med*, 1987; 107: 495-498.
60. Corkery, K.J.; Luce, J.M.; Montgomery, A.B.: Aerosolized pentamidine for treatment and prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: An update. *Respiratory Care*, 1988; 33: 676-685.
61. Couwan, R.J.; Mainard, C.D.: Trauma to the brain and extracranial structures. *Semin Nucl Med*, 1974; 4: 319.
62. Danneman, B.R.; Remington, J.S.: Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Hospital Practice*, 1989; 24: 139-154.
63. De Palma, A.F.; Cottler, J.M.: Hemophilic arthropaty. *Arch Surg*, 1956; 72: 247.
64. De Palma, A.F.: Hemophilic arthropathy. *Clin Orthop*, 1967; 52: 145.
65. Dietrich, S.L.: The epidemiology of HIV infection in hemophiliacs. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 79.
66. Duthie, R.B.; Mattews, J.; Rizza, Ch.R.; Steel, W.M.: Acute hemarthrosis. En: *The management of musculo-skeletal problems in hemophilia*. Duthie, R.B. (ed). Blackwell. Oxford, 1972: 29.
67. Duthie, R.B.; Mattews, J.; Rizza, Ch.R.; Steel, W.: The management of patients with hemophilia and Christmas disease and the principles of replacement therapy. En: *The management of musculo-skeletal problems in hemophilia*. Blackwell. Oxford, 1972: 21.
68. Duthie, R.B.; Mattews, J.; Rizza, Ch.R.; Steel, W.: Reconstructive surgery in hemophilia and Christmas disease. En: *The management of musculo-skeletal problems in hemophilia*. Duthie, R.B. (ed). Blackwell. Oxford, 1972: 134.
69. Duthie, R.B.; Stein, H.: Ultrastructural changes in microprobe analysis of hemophilic joint tissues. *J Bone Joint Surg*, 1977; 59B: 118.
70. Dustmann, H.D.; Puhl, W.; Schulitz, K.P.: Knorpel veränderungen beim Hämarthros unter besonderer Berücksichtigung der Runigstellung. *Arch Orthop Unfallchir*, 1971; 71: 148.
71. Dyszy-Laube, B.; Kaminski, W.; Gizycka, I.; Kaminska, D.; Sekowska-Zmuda, J.; Ludert, E.: Synovectomy in the treatment of hemophilic arthropathy. *J Pediatr Surg*, 1974; 9: 123.
72. Erken, E.H.W.: Radiocolloids. Joint protection in hemophilia? En: *Orthopedic problems in*

hemophilia. Döhring, S.; Schulitz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 153.

73. Erken, E.H.W.; Schepers, A.; Sweet, M. B.E.; Lurie, A.: Use of radioactive colloid (Y90) in the treatment of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg*, 1979; 61B: 257.

74. Ewing, N.: Introduction of Immune Tolerance with factor VIII concentrate in patients with hemophilia A and Inhibitors. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 59.

75. Eyster, M.E.: Centers and the team approach. En: Hemophilia in the child and the adult. Hilgartner, M.W. (ed). Masson, New York, 1982: 85.

76. Eyster, M.E.; Mitchell, H.G.; Ballard, J.O.; Al-Mondhiri, H.; Goedert, J.J.: Natural history of human immunodeficiency virus infections in hemophiliacs: Effects of T-cell subsets, platelet counts, and age. *Annals of Int Med*, 1987; 107: 1-6.

77. Fernández Palazzi, F.; Bosch, N.B.: Radioactive synoviorthesis in hemophilic hemarthrosis. *Thromb Haem*, 1977; 38: 354.

78. Fernández Palazzi, F.; Bosch, N.B.; Vargas, A.B.: Chromosomal study after radioactive synoviorthesis for hemophilic hemarthrosis. *Int Orthop*, 1979; 3: 159.

79. Fernández Palazzi, F.; Rivas, S.; Bosch, N.B.; Vargas, A.B.; Merchán, E.C.R.: Hemartrosis afectada espontáneamente en paciente hemofílico HIV positivo. A propósito de un caso. *Rev Orthop Traumatol*, 1990; 34: 77.

80. Forbes, C.D.; Greig, W.R.; Prentice, C.R.M.; McNicol, G.P.: Radioisotope knee joint scans in hemophilia and Christmas disease. *J Bone Joint Surg*, 1972; 54B: 468.

81. Forbes, C.D.; Lowe, G.D.U.; Prentice, C.R.M.: Ultrasonography in hemophilia. *Lancet*, 1977; 1: 1064.

82. Frick, R.: Anatomie und Mechanic der Gelenke. Fischer, Jena, 1911.

83. Fricke, W.A.: Evaluation of the risk of hepatitis from clotting factor concentrates. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 161.

84. Fukui, H.: Statistical approach to incidence of hemophilia in Japan. *Proceedings 3rd International Symposium on hemophilia treatment*. Tokyo, 1982: 31.

85. Fulcher, C.A.; Mahoney, S.G.; Scandella, D.S.; Zimmerman, T.S.: Epitope mapping of human factor VIII inhibitor. XVIII International Congress of the World Federation of Hemophilia. Madrid, 1988: 1.

86. Gago, J.; Magallón, M.; Ortega, F.; Jover, S.; Martín Villar, J.: Enfermos hemofílicos con inhibidores. Métodos de estudio y clasificación. Resúmenes de la XXI Reunión de la Asociación Española de Hematología. Pamplona, 1978: 8.

87. Galindo, E.; Merchán, E.C.R.; Plaza, J.; Losada, G.; González, B.; Quintana, M.; Mora, J.: Hemartropatía en dos casos de hipoproconvertinoma congénita familiar. En: Symposium Internacional sobre Hemofilia y los trastornos del aparato locomotor. Ed. Asociación Española de Hemofilia, 1980: 150.

88. Galindo, E.; Gago, J.; Mora, J.; Jover, S.; Martín Villar, J.; Merchán, E.C.R.; Bustamante, J.P.: Coxa valga en hemofilia. En: Symposium Internacional sobre Hemofilia y los trastornos del aparato locomotor. Ed. Asociación Española de Hemofilia, 1980: 154.

89. Galindo, E.; Magallón, M.; Cabarcos, C.L.; Ortega, F.; Merchán, E.C.R.; Martín Villar, J.; Peinado, J.F.: Alternativa en el tratamiento de la sinovitis crónica hemofílica. En: Symposium Internacional sobre Hemofilia y los trastornos del aparato locomotor. Ed. Asociación Española de Hemofilia, 1980: 148.

90. Galindo, E.; Merchán, E.C.R.; Gago, J.; Orbe, A.: Ultrasonics in the diagnosis and assessment of effect of treatment of intra-muscular hematomas in hemophiliacs. En: Orthopedic problems in hemophilia. Döring, S., Schultz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 56.

91. Gamba, G.; Molinari, E.; Grignani, G.; Geroldi, D.; Ascari, E.; Ceciliani, L.: Long-term evaluation of the results of synovectomy and of sinoviorthesis in the treatment of hemophilic hemarthrosis. *Hematologica*, 1979; 64 (6): 786.

92. Gamba, G.; Grignani, G.; Ascari, E.: Synoviorthesis versus synovectomy in the treatment of recurrent hemophilic hemarthrosis: long-term evaluation. *Thromb Haem*, 1981; 45: 127.

93. García, R.J.; Gatenby, P.A.; Basten, A.; Rickard, K.A.: Australian Hemophiliac Recipients of voluntary donor blood products longitudinally evaluated for AIDS. A clinical and laboratory study 1983-1986. *Aust NZ J Med*, 1987; 17: 371-378.

94. García Bustos, J.; Ortega, F.; Pardo, A.; Navarro, J.L.; Magallón, M.; Martín Villar, J.: Clínica y herencia de la hemofilia. Resúmenes de la XVI Reunión de la Asociación Española de Hematología. Barcelona, 1973: 38.

95. Genant, H.K.: Xeroradiography. En: Diagnosis of bone and joint disorders. Vol 1. Resnick, D. y Niwayama (eds). Saunders, Philadelphia, 1981: 374.

96. Ghadially, F.N.; Roy, S.: Histochemistry of synovium in experimental hemarthrosis in the rabbit. *Ann Rheum Dis*, 1967; 26: 117.

97. Ghormley, R.K.; Clegg, R.S.: Bone and joint changes in hemophilia. *J Bone Joint Surg*, 1948; 30A: 589.

98. Gilbert, M.S.: Comprehensive care in hemophilia. Team approach. *Mount Sinai Med J*, 1977; 44: 313.

99. Gilbert, M.S.: Musculo-skeletal manifestations of hemophilia. *Mount Sinai Med J*, 1977; 44: 339.

100. Gilbert, M.S.: Hemophilia surgery for the upper extremity. En: Orthopedic problems in hemophilia. Söhring, S.; Schulitz, D.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 109.
101. Gilbert, M.S.: The hemophilia pseudo tumor. Prog Clin Lab Res, 1990; 324: 257.
102. Gitschier, J.; Hood, W.I.; Goralka, T.M.; Wion, K.L.; Chen, E.M.; Eaton, D.H.; Vehar, G.A.; Capon, D.J.; Lawn, R.M.: Characterization of the human factor VIII gene. Nature, 1984; 312: 326-330.
103. Glatt, A.E.; Chirgwin, K.; Lamdesman, S.H.: Treatment of infections associated with human immunodeficiency virus. New England J Med, 1988; 318: 1439-1444.
104. Göbel, U.: Neue Gesichtspunkte bei der Hämophilie behandlung. Dt Med Wschr, 1973; 98: 1814.
105. Göbel, U.: Hemophilia A and B. Treatment on demand. En: Orthopedic problems in hemophilia. Döhring, S.; Schulitz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 109.
106. Gold, J.W.: Editorial review infectious complications in patients with HIV infection. AIDS, 1988; 2: 327-334.
107. Gonzaga, A.L.; Bonecker, C.; Pecego, M.M.N.: Follow-up of twenty eight anti-HIV negative hemophiliacs (H) treated with inactivated factor VIII (FVIII) and factor IX (FIX) concentrates, 1988.
108. Graham, J.B.: Genotype assignment (carrier detection) in the hemophilia. En: Clinics in hematology. Rizza, Ch.R. (ed). W.B. Saunders. Londres, 1979; Vol 8: 115.
109. Graham, J.B.: Evolution of methods for carrier detection in hemophilia. Prog Clin Lab Res, 1990; 324: 29.
110. Greene, W.: Use of continuous passive slow motion in the postoperative rehabilitation of difficult pediatric knee and elbow problems. J Pediatr Orthop, 1983; 3: 419-423.
111. Greer, R.: Operative management of hemophilic arthropathy-an overview. Orthopedics, 1980; 3 (2): 1980.
112. Griffin, J.P.; D'Arch, P.F.: Adverse drug reactions, 2nd. Ed John Wright and Sons. Bristol, 1979: 120.
113. Handelsman, J.E.; Lurie, A.: Pathological changes in the juvenile hemophilic knee. S Afr J Surg, 1975; 13: 243.
114. Handelsman, J.E.: The knee joint in hemophilia. Orthop Clin N Am, 1979; 10: 139.

115. Handelsman, J.E.; Glasser, R.A.: Pathogenesis and treatment of hemophilic arthropathy and deep muscle hemorrhages. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 199.
116. Harris, E.D. Jr.; Evanson, J.M.; Dibone, D.R.; Krang, S.M.: Collagenase and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1970; 13: 83.
117. Hefti, F.; Morscher, E.: Laser surgery in hemophilia. En: *Orthopedic problems in hemophilia*. Döhning, S.; Schulitz, K.P. (ed). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 187.
118. Heger, H.; Hjort, P.F.; Evensen, S.A.: Helseøkonomisk analyse av blødersykdommen i Norge. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1980; 100: 948.
119. Heijnen, L.; De Groot, C.; Prevo, A.; Velkamp, J.; Sjamsoedin-Visser, L.; Brederfeld, C.; Aronstam, A.: Arthropathy in hemophiliacs comparing long-term prophylaxis with treatment on demand. XV World Federation of Hemophilia Congress. Stockholm, 1983.
120. Heijnen, L.: Physiotherapy and rehabilitation. En: *Orthopedic problems in hemophilia*. Döhning, S.; Schulitz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 194.
121. Heim, M.; Horozowski, H.; Martinowitz, U.; Seligsohn, U.; Engel, J.: Hemophilic hands. A three years follow-up study. *Hand*, 1982; 4: 133.
122. Heim, M.; Martinowitz, U.; Horozowski, H.; Seligsohn, U.: A six-year follow-up of hemophilic joints. XVI International Congress of the World Federation of Hemophilia. Resúmen 44, Río de Janeiro, 1984.
123. Heim, M.; Horozowski, H.; Martinowitz, U.: Sinovectomía con rayo láser. En: *Sinovectomía en artropatía hemofílica*. Fernández Palazzi, F. (ed). Di-Gráfica Gómez. Caracas, 1986: 78.
124. Heim, M.; Martinowitz, U.; Horozowski, H.: Chronic post hemorrhagic arthritis. Conservative treatment. En: *Orthopedic problems in hemophilia*. Döhning, S.; Schulitz, K.P. W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 93.
125. Heim, M.; Lieberman, L.; Horozowski, H.; Varon, D.; Martinowitz U.: The treatment of synovitis by intra-articular injection of Yttrium 90. A 3 year follow-up study. XVIII International Congress of the World Federation of Hemophilia. Madrid, 1988: 27.
126. Heinrich, D.; Kotitsche, R.; Berthold, H.: Clinical evaluation of the hepatitis safety of a B-propiolactone/ultraviolet treated factor IX concentrate (PPSB). *Thromb Res*, 1982; 28: 75-83.
127. Hewitt, D.; Milner, J.: Prevalence of hemophilia in Ontario. *Canad Med Ass J*, 1970; 102: 174.
128. Hilgartner, M.W.; Arnold, W.D.; Granda, J.L.: Acid phosphatase levels in synovial tissue fluid in patients with hemophilia. En: *Proceedings of XIV International Congress of Hematology*. Sao Paulo, 1972.

129. Hilgartner, M.W.: Pathogenesis of joint changes in hemophilia. En: McCollagh, N.C. III (ed): *Comprehensive Management of Musculo-skeletal Disorders in Hemophilia*. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973.
130. Hilgartner, M.W.: Home care for hemophilia. *Current state of the art*. *Sc J Hemat*, 1977; 5: 58.
131. Hilgartner, M.W.: Immune complex disease in hemophilia. En: *Unresolved problems in hemophilia*. Forbes, C.D. (ed). MTP Press Ltd. Lancaster, 1982: 143.
132. Hilgartner, M.W.: AIDS in children with hemophilia. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 87.
133. Hoaglund, F.T.: Experimental hemarthrosis, the response of canine knees to injections of autologous blood. *J Bone Joint Surg*, 1967; 49A: 285.
134. Hofmann, P.; Friedrich, E.; Schumpe, G.: Pathomechanische probleme bei der Hämophilie. *Z Orthop*, 1975; 113: 796.
135. Hofmann, P.; Menge, M.; Brackmann, H.H.: Reconstructive surgery in the lower limb in hemophiliacs. *Israel J Med Sci*, 1977; 13: 988.
136. Hofmann, P.: Pathophysiologie der Hämophilen gelenkblutung und ihrer folgen. En: *Principles of hemophilia self-treatment*. Schimpf, K. (ed). *Blut*, 1979; 38: 179.
137. Hofmann, P.: Joint preserving surgery in hemophilic arthropathy. En: *Biology of the articular cartilage in health and disease*. Gastpar, H. (ed). FK Schattauer Verlag. Stuttgart, 1980: 393.
138. Hofmann, P.; Brackmann, H.H.; Pichotka, H.: Orthopedic surgery in hemophiliacs. *Proceedings 1st International Symposium on hemophilia treatment*. Ed Board 1st ISHT. Tokyo, 1980: 133.
139. Hofmann, P.: Conservative treatment of chronic synovitis. Prevention, treatment, therapeutical outcome. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 207.
140. Högh, J.; Ludlam, Ch.A.; McNicol, M.F.: Hemophilic arthropathy of the upper limb. *Clin Orthop*, 1987; 218: 225.
141. Horozowski, H.; Heim, M.; Seligsohn, U.; Farine, I.: Use of the laser scalpel in orthopedic surgery on hemophilic patients. En: *Hemophilia*. Seligsohn, U.; Rimon, A.; Horozowski, H.; (eds). Castle House Publ Ltd, Turnbridge Wells, 1981: 189.
142. Horozowski, H.; Heim, M.; Martinowitz, U.: Soft tissue procedures. En: *Orthopedic problems in hemophilia*. Döhring, S.; Schultz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 118.
143. Horowitz, M.S.; Rooks, C.; Horowitz, B.; Hilgartner, M.: Virus safety of solvent detergent treated antihaemophilic factor concentrate. *Lancet*, 1988; 1: 186-188.

144. Hough, A.J.; Banfield, W.G.; Sokoloff, L.: Cartilage in hemophilic arthropathy. Ultrastructural and microanalytical studies. *Arch Patol Lab Med*, 1976; 100: 91.
145. Houghton, G.R.; Duthie, R.B.: Orthopedic problems in hemophilia. *Clin Orthop*, 1979; 138: 197.
146. Houghton, G.R.: Joint surgery on hemophilia. En: *Unresolved problems in hemophilia*. Forbes, C.D. (ed). MTP Press Ltd, 1982: 217.
147. Hurri, L.; Silvers, K.; Oka, M.: Intra-articular osmic and rheumatoid arthritis. *Acta Rheum Scand*, 1963; 9: 20.
148. Ikkala, E.; Helske, T.; Myllyla, G.; Nevanlina, H.R.; Pitkäsen, P.; Rasi, V.: Changes in life expectancy of patients with severe hemophilia A in Finland in 1930-1979. *Br J Haematol*, 1982; 52: 7.
149. Ingram, G.I.C.: Controlled trial of joint aspiration in acute hemophilic hemarthrosis. *Br J Haem*, 1972; 23: 649.
150. Jason, M.H.; McDougal, S.J.; Dixon, G.; Lawrence, D.N.; Kennedy, M.S.; Hilgartner, M.; Aledort, L.; Evatt, B.L.: HTLV-III/LAV antibody and immune status of household contacts and sexual partners of persons with hemophilia. *JAMA*, 1986; 255: 212-215.
151. Jason, J.; Lui, K.J.; Ragni, M.V.; Hessol, N.A.; Darrow, W.W.: Risk of developing AIDS in HIV-infected cohorts of hemophilic and homosexual men. *JAMA*, 1989; 261: 725-727.
152. Jones, P.: *Living with hemophilia*. MTP Co Ltd., Lancaster; 1974: 135.
153. Jones, P.; Hamilton, P.: HTLV-III antibodies in haematology staff. *Lancet*, 1985: 217.
154. Jordan, H.H.: *Hemophilic arthropaties*. Tomas Springfield, III, 1958.
155. Kasper, C.: Choosing a concentrate. *Haemophilia Bulletin*, February 1988.
156. Kasper, C.: Shortage of concentrate. *Haemophilia Bulletin*, October 1988.
157. Kasper, C.: Health care worker protection. *Haemophilia Bulletin*, January 1989.
158. Kasper, C.K.: Hemophilia care in the near future. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 291.
159. Kane, W.H.; Davie, E.W.: Blood coagulation factors V and VIII: structural and functional similarities and their relationship to hemorrhagic and thrombotic disorders. *Blood*, 1988; 71: 539-545.
160. Kay, L.; Stainsby, D.; Buzzard, B.; Bearns, M.; Hamilton, P.J.; Owen, P.H.; Jones, P.: The role of synovectomy in the management of recurrent hemarthrosis in haemophilia. *Br J Haem*, 1981; 49: 53.

161. Kernoff, P.B.A.; Miller, E.J.; Savidge, G.F.; et al.: Reduced risk of non-A, non-B hepatitis after a first exposure to "wet heated" factor VIII concentrate. *Br J Haematol*, 1987; 67: 207-211.
162. Kernoff, P.B.A.: The clinical use of porcine factor VIII. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 47.
163. Key, J.A.: Hemophilic arthritis. *Ann Surg*, 1932; 95: 198.
164. Kim, H.; Klein, K.; Hirsch, S.; Seibold, J.; Eisele, J.; Saidi, P.: Arthroscopic synovectomy in the treatment of hemophilic synovitis. *Scand J Hematol*, Suppl 40, 1984; 33: 271.
165. Klein, K.; Aland, C.; Kim, H.; Eisele, J.; Saidi, P.: Long-term follow-up of arthroscopic synovectomy for chronic hemophilic synovitis. *Arthroscopy*, 1987; 3: 231.
166. Kingma, M.: Overgrowth in hemophilia. *Clin Orthop*, 1965; 39: 199.
167. Koch, B.; Cohen, S.; Luban, N.C.; Eng, G.: Hemophilic knee. Rehabilitation techniques. *Arch Phys Med Rehab*, 1982; 63: 379.
168. Koerper, M.A.: Prenatal diagnosis of hemophilia in the United States. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 13.
169. Koller, F.: The present situation on home care for hemophiliacs in Switzerland. *Proceedings 3rd International Symposium on Hemophilia Treatment*. Tokyo, 1982: 187.
170. König, F.: Die Gelenkerkrankungen bei Blutern mit besonderer Berücksichtigung der Diagnose. *Klin Vorträge NF*: 36, 233. Translated in *Clin Orthop*, 1982; 52: 5.
171. Lack, W.; Bösch, P.; Niesser, H.; Pabinger, I.: Long-term results with synovectomy. En: *Orthopedic problems in hemophilia*. Döhning, S.; Schulitz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag, Munich, 1986: 184.
172. Landbeck, G.; Kurme, A.: Regeln und Richtlinien zur therapie der Hämophilie. *Fortsch Med*, 1972; 90: 542.
173. Lancourt, J.E.; Gilbert, M.S.; Posner, M.A.: Management of bleeding and associated complications of hemophilia in the hand and forearm. *J Bone J Surg*, 1977; 59 (A): 451-460.
174. Larsson, S.A.; Nilsson, I.M.; Blömbäck, M.: Current status of Swedish hemophiliacs. *Acta Med Scand*, 1982; 212: 195.
175. Larsson, S.A.: Hemophilia in Sweden. Studies on demography of hemophilia and surgery in hemophilia and Von Willebrandt's disease. *Acta Med Scand*, (Suppl); 1984: 684.
176. Larsson, S.A.; Nilsson, I.M.: Demography. En: *Diagnostic Imaging in Hemophilia*. Petterson, H.; Gilbert, M.S. (eds). Springer Verlag, Berlin, 1985: 8.

177. Lawrence, D.N.; Jason, J.M.; Bouhasin, J.D.; McDougal, J.S.; Knutsen, A.P.; Evatt, B.L.; Joist, J.H.: HTLV-III/LAV antibody status of spouses and household contacts assisting in home infusion of hemophilic patients. *Blood*, 1985; 66: 703-705.

178. Lawrence, D.N.: A review of clinical studies evaluating the efficacy of HIV inactivation methods. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 151.

179. Lechner, K.; Fasching, I.; Niessner, H.; Nowotny, C.: Current situation of home care in Austria. *Proceedings 3rd International Symposium on Hemophilia Treatment*. Tokyo, 1982: 205.

180. Legg, J.W.: A treatise on Hemophilia, sometimes called the hereditary hemorrhagia diathesis. H.K. Lewis, Londres, 1872.

181. Levine, P.H.: Efficacy of self therapy in hemophilia. *N Engl J Med*, 1974; 291: 1381.

182. Levy, R.M.; Bredesen, D.E.: Central nervous system Acquired Immune Deficiency Syndromes. 1986; 1: 41-64.

183. Limbird, T.; Dennis, S.: Synovectomy and continuous passive motion (CPM) in hemophiliac patients. *Arthroscopy*, 1987; 3 (2): 74.

184. Lowe, G.D.; Forbes, Ch.D.: Laboratory diagnosis of congenital coagulation defects. En: *Clinicals in Hematology*. Rizza, Ch.R. (ed). Saunders, Londres, 1979; Vol 8: 79.

185. Lubahn, B.C.; Reisner, H.M.; Ware, J.; Stafford, D.W.: An epitope of F VIII reactive with human hemophilic inhibitor. *Abstracts XVIII Int Congress of the World Federation of Hemophilia*. Madrid, 1988: 1.

186. Luck, J.V. Jr.: Prosthetic Knee Arthroplasty for Advanced Hemophilic Arthropathy. En: Seligsoh, U.; et al. (ed). *Hemophilia*, Turnbridge Wells, Castle House Publications, 1981.

187. Luck, J.V. Jr.: Surgical management of advanced hemophilic arthropathy. En: *Orthopedic problems in hemophilia*. Döhring, S.; Schultz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag, Munich, 1986: 145.

188. Luck, J.V. Jr.; Kasper, C.K.: Surgical management of advanced hemophilic arthropathy: an overview of 20 years' experience. *Clin Orthop*, 1989; 242: 60.

189. Luck, J.V.: Surgical management of advanced hemophilic arthropathy. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 241.

190. Lusher, J.M.; Blatt, P.M.; Penner, J.A.; Aledort, L.M.; Levine, P.H.; White, G.; Warrier, A.I.; White Hurst, D.A.: Autoplex versus proplex. A controlled double blind studie of efectivessness in acute hemarthrosis with inhibitor to f VIII. *Blood*, 1983; 62: 135.

191. Lusher, J.M.: Immunochemical characterization of factor VIII inhibitors. Two decades of progress. Abstracts, XVIII Int Congress of the World Federation of Hemophilia. Madrid, 1988: 1.

192. Lusher, J.M.: Strategies to promote hemostasis in patients with f VIII inhibitors. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 39.

193. Madhok, R.; Forbes, C.D.; Evatt, B.L.: HIV infection and cell-free products. En: Abelloff, M.D.; Boyer, S.H.; Green, G.M.; Johnson, R.T.; McHugh, P.R.; Murphy, E.A.; Schoenride, E.H.; Spivak, J.L.; Starfield, B.H. (eds). *Blood, Blood Products and AIDS*. John Hopkins University Press, Baltimore, 1987: 23.

194. Magallón, M.; Martín Villar, J.; Ortega, F.; Jover, S.: Cirugía en hemofilia. *Sangre*, 1979; 24: 967.

195. Magallón, M.; Martín Villar, J.; Ortega, F.; Gago, J.: Autotratamiento en hemofilia. *Sangre*, 1979; 24: 297.

196. Magallón, M.; Jover, S.; Cabarcos, C.L.; Ortega, F.; Martín Villar, J.: Nuestra experiencia con el tratamiento continuado en niños hemofílicos. Abstracts del XIX Congreso Internacional de la World Federation of Hemophilia. San José de Costa Rica, 1981: 70.

197. Magallón, M.; Martín Villar, J.; Arranz, P.; Ortega, F.; Galindo, E.; Cabarcos, C.L.: Sinovitis crónica hipertrófica sintomática tratada con terapéutica sustitutiva continuada. Procedimientos de la III Jornada de Hemofilia de La Paz. Ed. Travenol, Valencia, 1983: 66.

198. Magallón Martínez, M.: Tratamiento de la artropatía hemofílica. Evaluación de la sinoviortesis *versus* tratamiento sustitutivo continuado. Experiencia de diez años. Tesis doctoral. Universidad Autónoma. Madrid, 1985.

199. Magallón, M.; Ortega, F.; Martín Villar, J.; López Cabarcos, C.; Galindo, E.; Merchán, E.C.R.; Pardo, J.A.; Madero, R.: Resultados a largo plazo de la inyección intraarticular de isótopos radiactivos (sinoviortesis) sobre la evolución de la artropatía hemofílica. *Rev Ortop Traumatol*, 1989; 33: 524-532.

200. Magallón, M.; Merchán, E.C.R.; Barea, F.L.; Vicandi, B.; Atienza, M.; Lamas, M.; Sanjurjo, M.J.: Tumor óseo inusual en paciente hemofílico. Diagnóstico mediante punción aspirada de la lesión. *Sangre*, 1990; 35: 317.

201. McKee, P.A.: Hemostasis and disorders of blood coagulation. En: Stanbury, J.B.; Wyngaarden, J.B.; Frederickson, D.S.; Goldstein, J.L.; Brown, M.S.; (eds). *The metabolic basis of inherited disease*, 5th edition. McGraw-Hill, New York, 1983: 301.

202. McCollough, N.C.; Enis, J.E.; Lovit, T.; Lian, E.C.Y.; Niemann, K.N.W.; Loughlin, E.C.: Synovectomy or total replacement of the knee in hemophilia. *J Bone Joint Surg*, 1977; 61 A: 69.

203. McCollough, N.; Enis, J.; Lovitt, J.; Chun-Yet Lian, E.; Niemann, K.; Loughlin, E.: Synovectomy or total replacement of the knee in hemophilia. *J Bone Joint Surg*, 1979; 61 (A): 69.

204. McGrady, G.A.; Jason, J.M.; Evatt, B.L.: The course of the epidemic of acquired immunodeficiency syndrome in the United States hemophilia population. *Am J of Epidemiology*, 1986; 126: 25-30.

205. McLeod, B.C.; Scott, J.P.: Plasma exchange donation of cryoprecipitate after DDAVP stimulation: an alternative source of factor VIII. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 189.

206. Mainardi, C.L.; Levine, P.H.; Werb, Z.; Harris, E.C.: Proliferative synovitis in hemophilia. Biochemical and morphological observations. *Arthr Rheum*, 1978; 21: 137.

207. Mamdalaki, T.: Management of hemophilia in Greece. *Thromb Haemost*, 1976; 35: 522.

208. Mannucci, P.M.; Ruggeri, Z.M.: Hemophilia care in Italy. *Thromb Haemost*, 1976; 35: 531.

209. Mannucci, P.M.; Francis, R.; Torri, C.; Prietogrande, V.: Role of synovectomy in hemophilic arthropathy. *Isr J Med S*, 1977; 13: 983.

210. Mannucci, P.M.; Zanetti, A.R.; Colombo, M.; et al.: Prospective study of hepatitis after factor VIII concentrate exposed to hot vapour. *Br J Haematol*, 1988; 68: 427-430.

211. Mannucci, P.M.: Hepatitis B vaccination in hemophiliacs. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 113.

212. Mant, M.J.: Congenital coagulation disorders in northern Alberta and surrounding areas of Canada. *Clin Invest Med*, 1980; 3: 213.

213. Martin, J.E.: Xeromammography an improved diagnostic method. A review of 250 biopsied cases. *AJR*, 1973; 117: 90.

214. Martín Villar, J.; Ortega, F.; Magallón, M.: Management of hemophilia in Spain. *Thromb Haemost*, 1976; 35: 537.

215. Martín Villar, J.; Ortega, F.; Magallón, M.; Gago, J.: Synoviorthesis with Au 198 in 25 cases of hemophilic arthropaty. *Thromb Haemost*, 1977; 38: 353.

216. Martín Villar, J.: Nuestras experiencias en 10 años en hemofilia. *Procedimientos de las II Jornadas de Hemofilia de La Paz*. Ed. Comité Organizador, Madrid, 1977: 73.

217. Martín Villar, J.; Magallón, M.; Ortega, F.; Galindo, E.; Cabarcos, C.L.: Chronic hemophilic synovitis. Evaluation of 40 cases treated with continuous substitution therapy. Abstracts XVIII Congress of the Int Society of Hematology and 16th Congress of the Int Society of Blood Transfusion. Montreal, 1980: 202.

218. Martín Villar, J.; Ortega, F.; Magallón, M.; Gago, J.; Jover, S.; Arranz, P.: Current situation in Spain. En: *Proceedings 2nd Int Symp on Hemophilia Treatment*. Ed. Board II ISHT. Tokyo, 1981: 73.

219. Martín Villar, J.; Magallón, M.; Ortega, F.; Arranz, P.; Galindo, E.; Cabarcos, C.L.; Lorente, A.; Pérez Gil, A.: Chronic hyperthrophic synovitis treated with continuous intensive therapy: clinical, psychological and social results. En: Proc 2nd Int Symp Hemophilia Treatment. Tokyo, 1981: 99.

220. Martinowitz, U.; Heim, M.; Horoszowski, H.: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for relief of symptoms in hemophilic patients with acute hemarthrosis. XV World Federation of Hemophilia Congress. Stockholm, 1983: Abstr 101.

221. Masure, R.: International Forum: Can a national all voluntary blood transfusion service by adequate blood component therapy cover actual and future needs of AHF. Vox Sang, 1976; 31: 309.

222. Matsuda, V.; Duthie, R.: Surgical synovectomy for hemophilic arthropathy of the knee joint long-term follow-up. Scand J Haematol Suppl, 1984; 40, 33: 237.

223. Menkes, C.J.; Piatier-Piketty, D.; Zucman, J.; Delbarre, T.: Effect des injections articulaires chez de lapin. Repercussions sur la croissance osseuse. Rev Rhum, 1972; 39: 513.

224. Menkes, C.J.; Allain, J.P.; Gentil, C.; Wioet, J.; Tak, H.; Simon, I.; Delbarre, F.: La synoviorthese a l'acide osmique chez l'hémophilie. Rev Rhum, 1973; 40: 255.

225. Meyer, D.: Specifity and structure of factor VIII and factor IX antibodies in hemophilia. En: Hemophilia. Seligsohn, U., (ed). Castle House. Londres, 1981: 69.

226. Meyer, D.: Production of factor VIII concentrates using monoclonal antibodies. Satellite Symposium XI Congress, ISTH. Biotest Bulletin, Brussels, 1987: 25-28.

227. Moon, K.L. Jr.; Genant, H.K.; Helms, C.A.; Chafetz, N.I.; Crooks, L.E.; Kaufman, L.: Musculoskeletal applications of nuclear magnetic resonance. Radiology, 1983; 147: 161.

228. Montane, I.; McCollough, N.; Chun-Yet Lian, E.: Synovectomy of the knee for hemophilic arthropathy. J Bone Joint Surg, 1986; 68A (2): 210.

229. Morfini, M.; Sistemi, S.; Bernabei, I.; Locchi, F.; Rossi.; Ferrini, M.; Lagnaiolo, M.; Broncompagni, L.: Radio-iron uptake in hemophilic joints by ⁵⁹Fe Red cells radioactivity surfaces counting. Thromb Haemost, 1977; 38: 351.

230. Moss, A.R.: Predicting who will progress to AIDS. At least four laboratory predictions available. Brit Med J, 1988: 1067-1068.

231. Nasse, C.F.: Von einer erblichen Neigung zu tödlichen Blutungen. Horns Archiv med. Erfahrungen, 1820; 20: 385.

232. Navarro, J.L.; Ortega, F.; Yanguas, J.J.; Martín Villar, J.: Síndromes hemofílicos. Sangre, 1972; 17: 67.

233. Neiman, K.M.W.: Pathogenesis of hemophilic arthropathy. En: McCallagh, N.C. (ed): Com-

prehensive management of musculoskeletal disorders in haemophilia. National Academy of Sciences, Washington, 1973.

234. NHLI (1972): Citado por Biggs (cita número 24).

235. Nicol, R.; Menelaus, M.: Synovectomy of the knee in hemophilia. *J Pediatr Orthop*, 1986; 6: 330.

236. Olivares, M.; Usandizaga, M.; Trujillo, M.; Quintana, M.; Castells, J.M.: Sinoviortesis en la artropatía hemofílica. *Procedimientos del Symposium Internacional sobre Hemofilia y trastornos del aparato locomotor*. Ed. Comité Organizador. Cádiz, 1979: 133.

237. Ortega, F.; Martín Villar, J.; Magallón, M.: Epidemiología, inmunología y métodos de detección de inhibidores en hemofilia. *Sangre*, 1978; 23: 688.

238. Ortega, F.; Magallón, M.; Galindo, E.; Martín Villar, J.: Evaluación a largo plazo de la sinoviortesis con ^{198}Au en la artropatía hemofílica. *Abstracts XIV Congreso Int de la WFH*. San José de Costa Rica, 1981: 120.

239. Otto, J.: An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. *Medical Repository*, 1803; 6: 1.

240. Pandolfi, M.; Ahlberg, A.; Tradi, A.; Nilsson, I.M.: Fibrinolytic activity of human synovial membranes in health and in hemophilia. *Sc J Haemat*, 1972; 9: 572.

241. Pardo, J.A.; Palacios, J.; Martín Villar, J.; Ortega, F.; Magallón, M.: Sinovectomía en la hemofilia. *Actas VII Congreso Int de la WFH*. Ed. Academia Nacional de Medicina de Argentina. Buenos Aires, 1972: 205.

242. Patel, M.R.; Pearlman, H.S.; Lavine, L.S.: Arthrodesis in Hemophilia. *Clin Orthop*, 1972; 86: 168-174.

243. Perry, G.: Widening of the radial notch of the ulna. A new articular change in hemophilia. *Clin Radiol*, 1978; 29: 61.

244. Petterson, H.; Ahlberg, A.; Nilsson, I.M.: A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop*, 1980; 149: 153.

245. Petterson, H.; Nilsson, I.M.; Hedner, U.; Norehn, K.; Ahlberg, A.: Radiological evaluation of prophylaxis in severe hemophilia. *Acta Pediatr Scand*, 1981; 70: 565.

246. Petterson, H.; Nilsson, I.M.: Radiologic evaluation on prevention in hemophilia. Neve Ilan, Israel, 1982.

247. Petterson, H.; Gilbert, M.S.: Diagnostic Imaging modalities. En: *Diagnostic Imaging in Hemophilia*. Petterson, H.; Gilbert, M.S.; (eds). Springer Verlag, 1985: 15.

248. Petterson, H.; Gilbert, M.S.: Hemophilic arthropathy. En: Diagnostic Imaging in Hemophilia. Petterson, H.; Gilbert, M.S. (eds). Springer Verlag, 1985: 24.
249. Petterson, H.; Gilbert, M.S.; Kentro, T.; Kitchens, C.S.: Radiologic diagnosis of musculo-skeletal complications in hemophilia. En: Orthopedic Problems in Hemophilia. Döhring, S.; Schultz, K.P.; (eds). W Zuckschwert Verlag. Munich, 1986: 34.
250. Pietrogrande, V.; Dioguardi, N.; Mannucci, P.M.: Short-term evaluation of synovectomy in hemophilia. *Br Med J*, 1972; 2: 378.
251. Pohlman, H.; Heimkes, B.; Schramm, W.: Clinical and radiological joint evaluation in 87 hemophiliacs with severe hemophilia A. Abstracts, XVIII Int Congress WFH. Madrid, 1988: 29.
252. Pool, J.G.; Shannon, A.E.: Production of high potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed bag system; assay in vitro and in vivo. *New Engl J Med*, 1965; 273: 1443.
253. Post, M.; Telfer, M.C.: Surgery in Hemophilic Patients. *J Bone Joint Surg*, 1975; 57A: 1136-1145.
254. Post, M.; Watta, G.; Telfer, M.: Synovectomy in hemophilic arthropathy. *Clin Orthop*, 1986; 202: 129.
255. Preston, F.E.; Hay, C.R.M.; Dewar, M.S.; et al.: Non-A, non-B hepatitis and heat-treated factor VIII concentrates. *Lancet*, 1985; 2: 213.
256. Puhl, W.; Dustman, H.O.; Schultz, K.P.: Knorpelveränderungen beim experimentellen Hämarthros. *Z Orthop*, 1971; 109: 575.
257. Puhl, W.; Dustman, H.O.: Der Einfluss intra-artikulärer Trasylolinjektionen beim Hämarthros. Tier experimentelle Untersuchungen. *Z Orthop*, 1972; 110: 42.
258. Puhl, W.: Hemarthrosis. En: Biology of the articular cartilage in health and disease. Gastpar, H. (ed). FK Schattauer Verlag. Stuttgart, 1980: 399.
259. Ragni, M.W.; Spero, J.A.; Lewis, J.H.: Relation of human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (HBV) infection in hemophiliacs. *Blood*, 70 (Suppl 1): 126 (Abstract).
260. Ragni, M.W.; Tegtmeier, G.E.; Levy, J.A.; Kaminski, L.S.; Lewis, J.H.; Spero, J.A.; Bontempo, F.A.; Handwerk-Leber, C.; Bayer, W.L.; Zimmerman, D.H.; Britz, J.A.: AIDS retrovirus antibodies in hemophiliacs treated with factor IX concentrates, cryoprecipitate, or fresh frozen plasma: prevalence, seroconversion rate, and clinical correlations. *Blood*, 1986; 67: 592-595.
261. Ragni, M.W.; Winkelstein, A.; Kingsley, L.; Spero, J.A.; Lewis, J.H.: 1986 update of HIV seroprevalence, seroconversion, AIDS incidence, and immunologic correlates of HIV infection in patients with hemophilia A and B. *Blood*, 1987; 70: 786-790.

262. Rana, N.A.; Shapiro, G.R.; Green, D.: Long-term Follow-up of Prosthetic Joint Replacement in Hemophilia. *Am J Haematol*, 1986; 23: 329-337.
263. Rickard, K.A.: Hemophilia in Australia. *Thromb Haemost*, 1976; 35: 566.
264. Rickard, K.A.: The impact of VIH on health care delivery in hemophilia. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 101.
265. Risse, J.C.; Menkes, C.; Allain, J.; Wituoet, J.: Synoviorthesis in the treatment of chronic hemophilic arthropathy: a preliminary report. *Proc VIII Congr WFH. Theran. Excerpta Medica, Amsterdam*, 1971: 2126.
266. Rivard, G.E.; Girard, M.; Lamarre, G.; Jutras, M.; Danais, S.; Guay, J.P.; Bélanger, R.D.: Synoviorthesis with colloidal ³²p chromic phosphate for hemophilic arthropathy: Clinical follow-up. *Arch Phys Med Rehabil*, 1985; 66: 753-756.
267. Rivard, G.E.; Girard, M.; Lamarre, C.; Jutras, M.: Synoviorthesis with p³² Phosphorus in hemophiliacs. Ten years of follow-up. *Abstracts XVIII Internt Congress WFH, Madrid*, 1988: 28.
268. Rivard, G.E.: Synoviorthesis with radioactive colloids in hemophiliacs. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 215.
269. Rizza, Ch.R.; Matthews, J.M.: Management of the hemophilic child. *Arch Dis Chil*, 1972; 47: 451.
270. Rizza, Ch.R.; Spooner, R.J.D.: Home treatment of hemophilia and Christmas disease. Five years experience. *Br J Haem*, 1977; 37: 53.
271. Rizza, Ch.R.; Spooner, R.J.D.: Treatment of hemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976-80: Report on behalf of the directors of hemophilic centres in the United Kingdom. *Br Med J*, 1983; 286: 929.
272. Roberts, H.R.: Higly purified factor VIII concentrates. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 167.
273. Robinson, H.J. Jr.; Granda, J.L.: Prostaglandine in synovial inflammatory disease. *Surg Forum*, 1974; 25: 476.
274. Rodman, G.P.: Experimental hemarthrosis: The removal of chromium-51 and iron-59 labeled erythrocytes injected into the knee joint of rabbit and man. *Arthritis Rheum*, 1962; 3: 195.
275. Rodríguez Merchán, E.C.; Galindo Andújar, E.; Orbe Rueda, A.; Gago de Luis, J.: Ultrasonidos en el diagnóstico de los estadios iniciales de la artropatía hemofílica de rodilla. *Rev Ortop Traumatol*, 1988; 32: 281.
276. Rodríguez Merchán, E.C.; Galindo, E.; Gago, J.; Orbe, A.: Ultrasonidos en el diagnóstico de los estadios iniciales de la artropatía hemofílica de rodilla. *Rev Ortop Traumatol*, 1988; 32, 4: 281.

277. Rodríguez Merchán, E.C.: Patología del codo en la hemofilia. Su evolución durante el período de crecimiento bajo tres modalidades terapéuticas. Valoración clínico-radiológica a largo plazo de los resultados. Tesis Doctoral, Universidad Complutense. Madrid, 1990.

278. Rodríguez Merchán, E.C.; Magallón, M.; Galindo, E.; Ortega, F.; Martín Villar, J.; Munuera, L.: Long-term results of two combinations of treatment in 38 cases of early stages of hemophilic arthropathy (synoviorthesis and another therapeutic modalities). *Prog Clin Biol Res*, 1990; 324: 318.

279. Rodríguez Merchán, E.C.; Galindo, E.; Magallón, M.; Ortega, F.; Martín Villar, J.: Hemophilic pseudotumors: 17 cases, long-term follow-up. *Ort Traum Oggi*, 1990; 10: 78.

280. Rodríguez Merchán, E.C.; Magallón, M.: Radioactive gold synoviorthesis in hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1991; 73B (Supp II): 141.

281. Rodríguez Merchán, E.C.; Galindo, E.: Proximal tibial valgus osteotomy for hemophilic arthropathy of the knee. *Am J Orthop*, 1992: 204.

282. Rodríguez Merchán, E.C.; Magallón, M.; Martín Villar, J.; Galindo, E.; Pardo, J.A.: Long term follow up of hemophilic arthropathy treated by Au-198 radiation synovectomy. *Int Orthop*, 1993; 17: 120.

283. Rodríguez Merchán, E.C.; Galindo, E.; Ladreda, J.M.M.; Pardo, J.A.: Surgical synovectomy for hemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*, 1994; 18: 38.

284. Rodríguez Merchán, E.C.; Magallón, M.; Galindo, E.: Joint debridement for hemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*, 1994; 18: 35.

285. Rössler, H.: Hemarthrosis in hemophilia. En: *Biology of the articular cartilage in health and disease*. Gastpar, H. (ed). FK Schattauer Verlag. Stuttgart, 1980: 186.

286. Rubio, I.; Marqués, F.; Villa, M.: Resultados tardíos de la sinoviortesis radioactiva. Procedimientos Symposium Internacional sobre Hemofilia y trastornos del aparato locomotor. Ed. Comité Organizador. Cádiz, 1979: 186.

287. Ruffato, C.; Pedoja, G.; Traldi, A.: Xeroradiographic study of hemophilic arthropathy. *Diag Imaging*, 1979; 48: 103.

288. Salerno, N.B.; Menges, J.F.; Borns, P.F.: Arthrograms in hemophilia. *Radiology*, 1972; 102: 135.

289. Sanders, N.L.: Diagnosis and treatment of HIV infection in hemophilic adults. *Prog Clin Lab Res*, 1990; 324: 93.

290. Scarponi, R.; Silvello, L.; Landonio, G.; Baudo, F.; Cataldo, F.: Long-term evaluation of the knee joint function after synovectomy in hemophilia. *Br J Haem*, 1982; 52: 337.

291. Schellong, G.; Göbel, U.: Ambulate Behandlung von Kindern mit Hämophilie. Dt. Ärztebl, 1977; 11: 743.
292. Schimpf, K.: Die Bedeutung der Kontrollierten Selsbehandlung fur den Hämophilie patienten. Blut, 1978; 36: 63.
293. Schimpf, K.: Current situation of supervised self-treatment in hemophilia. Proc II Int Symp on Hemophilia Treatment. Ed Board 2nd ISHT. Tokyo, 1981: 41.
294. Schimpf, K.; Mannucci, P.M.; Kreutz, W.; et al.: Absence of hepatitis after treatment with a pasteurized factor VIII concentrate in patients with hemophilia and no previous transfusions. New Eng J Med, 1987; 316: 918-922.
295. Schreiber, R.R.: Musculo-skeletal system radiologic findings. En: Handbook of Hemophilia. Part I. Brinkhous, K.M.; Hemker, H.C. (eds). Excerpta Medica. Amsterdam, 1975: 333.
296. Schumpe, G.: Biomechanic aspects of the hemophilic arthropathy. En: Orthopedic problems in Hemophilia. Döhning, S.; Schultz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 24.
297. Shaw, J.E.: A case of hemophilic with joint lesion. Bristol Med Chir J, 1987; 15: 240.
298. Soeur, R.: The synovial membrane of the knee in pathological conditions. J Bone Joint Surg, 1949; 31A: 317.
299. Smiley, M.L.; White II, G.C.; Becherer, P.; Macik, G.; Matthews, T.J.; Weinhold, K.J.; McMillan, C.; Bolognesi, D.: Transmission of human immunodeficiency virus to sexual partners of hemophiliacs. Am J of Haematol, 1988; 28: 27-32.
300. Smith, F.M.: Anatomía de la región del codo. En: Cirugía del codo. Capítulo I. Ed. Toray. Barcelona, 1976: 23.
301. Smith, M.A.; Urquhart, D.R.; Savidge, G.F.: The surgical management of varus deformity in hemophilic arthropathy of the knee. J Bone Joint Surg, 1981; 63B: 261-265.
302. Sneppen, O.; Beck, H.; Holsteen, V.: Synovectomy as a prophylactic measure in recurrent hemophilic hemarthrosis. Follow-up of 23 cases. Acta Paed Scand, 1978; 67: 49.
303. Soreff, J.: Joint debridement in the treatment of advanced hemophilic knee arthropathy. In: Döhning, S.; Schultz, K.P.: Symposium on Orthopaedic Problems in Hemophilia. W Germany, W Zuckschwerdt Verlag, 1986: 157-159.
304. Speer, D.P.: Early pathogenesis of hemophilic arthropathy. Evaluation of the subcondral cyst. Clin Orthop, 1984; 185: 250.

305. Spencer, J.D.; Hayes, K.C.; Alexander, I.K.: Knee joint effusion and quadriceps reflex inhibition in man. *Arch Phys Med*, 1984; 65: 171.
306. Stein, H.; Duthie, R.B.: The pathogenesis of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg*, 1981; 63B: 601.
307. Stehr-Green, J.K.; Holman, R.C.; Jason, J.M.; Evatt, B.L.: Hemophilia-associated AIDS in the United States, 1981 to September 1987. *AJPH*, 1988; 78: 439-442.
308. Stevenson, A.C.; Bedford, J.; Hill, A.G.S.; Hill, H.: Chromosome damage in patients who have had intra-articular injections of radioactive gold. *Lancet*, 1971; 1: 837-839.
309. Stevenson, A.C.; Bedford, G.; Dolphin, W.; Purrot, R.J.; Lloyd, D.C.; Fearn, B.D.A.: Cytogenetic and scanning study of patients receiving injections of radioactive gold 198 and Ytrium 90. *Ann Rheum*, 1972; 32: 122.
310. Stevenson, A.C.: Biological effects of radiation. Chromosomal damage in human lymphocytes from radio-isotope therapy. *Ann Rheum Dis*, 1973; 32S: 19.
311. Stoker, D.J.; Murray, R.O.: Skeletal changes in hemophilia and other bleeding disorders. *Semin Roentgenol*, 1974; 1: 185.
312. Storti, E.; Traldi, A.; Tosatti, E.; Davoli, P.G.: Synovectomy. A new approach to hemophilic arthropathy. *Acta Hemat*, 1969; 41: 193.
313. Storti, E.: Synovial fibronolysis and hemophilic hemarthrosis. *Br Med J*, 1971; 790: 812.
314. Storti, E.; Magrini, K.; Castello, A.; Pandolfi, M.; Ascari, E.: The histochemistry of fibrinolysis in hemophilic synovial membranes. *Acta Hematol (Bassel)*, 1973; 49: 142.
315. Storti, E.; Ascari, I.: Surgical and chemical synovectomy. *Ann NY Acad*, 1975; 240: 316.
316. Storti, E.; Ascari, I.; Gamba, G.: Long-term evaluation of knee synovectomy. En: *Tratamiento ortopédico de las lesiones del aparato locomotor*. F.F. Palazzi (ed). Schattauer Verlag, Stuttgart, 1981: 221.
317. Storti, E.; Ascari, I.; Gamba, G.: Post-operative complications and joint function after knee synovectomy in hemophiliacs. *Br J Haem*, 1982; 50: 544.
318. Sutor, A.H.; Jesdinsky-Buschler, C.: Blutung bei Hämophilie unter massiver Therapie mit antihämophilen Globulin. *Dt Med Wschr*, 1975; 100: 1183.
319. Toole, J.J.; Knopf, J.L.; Wozney, J.M.; Sultzman, L.A.; Buecher, J.L.; Pittman, D.D.; Kaufman, R.J.; Brown, E.; Shoemaker, C.; Orr, E.C.; Amphlett, G.Y.; Foster, W.B.; Coe, M.L.; Knudson, G.L.;

Fass, D.N.; Hewick, R.M.: Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor VIII. *Nature*, 1984; 312: 342-347.

320. Traldi, A.; Melanotte, P.L.; Africano, A.; Gaio, G.; Davoli, P.G.; Sachetto, L.; Tegon, G.: Twenty years experience with synovectomy for hemophilic arthropathy. En: *Orthopedic problems in hemophilia*. Döhring, S.; Schulitz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 180.

321. Valverde, C.F.; Alcázar, F.: Sinovectomía y sinoviortesis como prevención de hemartrosis repetidas en hemofilia. *Proc Symp Int sobre Hemofilia y trastornos del aparato locomotor*. Ed. Comité Organizador. Cádiz, 1979: 144.

322. Van Creveld, S.: Prophylaxis of joint haemorrhages in haemophilia, 1969.

323. Van Creveld, S.; Hodgemaeker, P.J.; Kingma, M.J.; Wagenvoort, C.A.: Degeneration of joints in hemophiliacs under treatment by modern methods. *J Bone Joint Surg*, 1971; 53B: 296.

324. Van't Pad Boch, P.J.I.; van de Putte, L.B.A.; Boerbooms, A.M.T.; Geerdink, P.J.: Radiosynoviorthesis in haemophilic joint disease. *Z Rheumatol*, 1981; 40: 237-239.

325. Vargas, A.F.: Alteraciones cromosómicas en pacientes hemofílicos A sometidos a sinovectomía radionuclear. En: *Tratamiento ortopédico de las lesiones hemofílicas del aparato locomotor*. F.F. Palazzi (ed). Schattauer Verlag, Stuttgart, 1981: 233.

326. Vehar, G.Z.; Keyt, B.; Eaton, D.; Rodríguez, H.; O'Brian, D.P.; Rotblat, F.; Oppermann, H.; Keck, R.; Wood, W.I.; Harkins, R.N.; Tuddenham, E.G.D.; Lawn, R.M.; Capon, D.S.: Structure of the human factor VIII. *Nature*, 1984; 312: 337-342.

327. Veltkamp, J.J.; Schrijver, G.; Willeumier, W.; Van de Putte, B.; Van Dijk, H.: Hemophilia in Netherlands. Results of a survey of the medical, genetic and social situation of the Dutch hemophiliacs. *Acta Med Scand*, 1974; (Suppl. 572).

328. Volkmann, R.: Neue Beiträge zur Pathologie und therapie der krankheit der Bewegungsgorgane. A Hirschwald. Berlín, 1868.

329. Von Voss, H.; Geserik, C.; Untiedt, H.; Göbel, U.: The role of vasopresin and its analogues in haemostasis, brain and pituitary peptides. *Ferring Symp Munich*, 1979: 138.

330. Weissman, G.; Spielberg, I.; Krakauer, K.: Arthritis induced in rabbits by lysates of granulocyte lysosomes. *Arthr Rheum*, 1969; 12: 103.

331. Weller, J.: Treatment of infections and antiviral agents. *ABC of AIDS*. *Pub Brit Med J*, 1987: 33-36.

332. White, G.C.; Taylor, R.E.; Platt, P.M.; Roberts, H.R.: Treatment of high titer antifactor VIII administration. Report of a case. *Blood*, 1973; 62: 141.

333. Wiedel, J.D.; Gilbert, M.; Berson, B.L.; Hofmann, A.: Arthroscopy of the knee in hemophilia. En: Orthopedic problems in hemophilia. Döhring, S.; Schulitz, K.P. (eds). W Zuckschwerdt Verlag. Munich, 1986: 121.

334. Wiedel, J.D.: Arthroscopic synovectomy in hemophilic arthropathy of the knee. Scand J Haematol, 1984; (Suppl. 40) 33: 263.

335. Wiedel, J.: Arthroscopic synovectomy for chronic hemophilic synovitis of the knee. Arthroscopy, 1985; 1: 205.

336. Wiedel, J.D.: Arthroscopy of the knee in hemophilia. Prog Clin Lab Res, 1990; 324: 231.

337. Wilson, F.C.; Mahew, D.E.; McMillan, C.W.: Surgical management of musculoskeletal problems in hemophilia. In AAOS: instructional Course Lectures: The management of musculoskeletal problems in hemophilia, 1983: 233.

338. Willert, H.; Horrig, C.; Ewald, W.; Scharrer, I.: Orthopaedic surgery in hemophilic patients. Arch Orthop Trauma Surg, 1983; 101: 121.

339. Witvoet, J.; Sultan, Y.; Amoroux, J.; Allain, J.P.: Problemes orthopediques et chirurgicaux actuels de l'arthropathie hemophilique. Actualités hematologiques, 1983; 7: 169.

340. Wolf, C.R.; Mankin, H.J.: The effect of experimental hemarthrosis on articular cartilage. J Bone Joint Surg, 1965; 47A: 1203.

341. Wood, K.; Omer, A.; Shaw, M.T.: Hemophilic arthropathy. A combined radiological and clinical study. Br J Radiol, 1969; 42: 498.

342. Wolfe, J.M.: Xeroradiography of the bones, joints and soft tissues. Radiology, 1969; 93: 583.

343. Wolfe, J.M.; Dooley, R.; Harkins, L.E.: Xeroradiography of the breast: a comparative study with conventional mammography. Cancer, 1971; 28: 1569.

344. Young, J.M.; Hudacek, A.G.: Experimental production of pigmented villonodular synovitis in dogs. Am J Pathol 1954; 30: 779.

345. Young, L.: Treatable aspects of infection due to human immunodeficiency virus. Lancet, 1987; ii: 1503-1506.

346. Zaman, M.K.; Wooten, O.P.; Suprahmanya, B.; Ankobiah, W.; Finch, P.; Kamholz, S.: Rapid noninvasive diagnosis of *Pneumocystis carinii* from induced liquefied sputum. Ann Int Med, 1988; 109: 7-10.